

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959

N°.....

772

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

G A R N I E R Christian,

né le 11 mai 1933 à Molesme (Côte d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 19....

C O N S I D E R A T I O N S

S U R P L U S I E U R S O B S E R V A T I O N S

D'H E P A T I T E S A V I R U S A N I C T E R I Q U E S

Président : M. DEPARIS, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1959

N°.....

T H E S E
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)
P A R

G A R N I E R Christian,
né le 11 mai 1933 à Molesme (Côte d'Or)



Présentée et soutenue publiquement le..... 19.....

C O N S I D E R A T I O N S
S U R P L U S I E U R S O B S E R V A T I O N S
D'H E P A T I T E S A V I R U S A N I C T E R I Q U E S

Président : M. DEPARIS, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554021_0029

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BERNARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.),
 CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.),
 DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.),
 HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUE-
 JOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LHER-
 MITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.),
 MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.),
 OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN..... Léon BINET
 Membre de l'institut

ASSEESSEUR..... Jean VERNE

I. - Professeurs

MM.

Anatomie.....	CORDIER (G.)
Anatomie (chaire à titre personnel).....	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique.....	DELARUE (J.)
Anesthésiologie.....	BAUMANN (J.)
Bactériologie.....	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports.....	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst.G.Roussy).....	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais).....	MCQUIN (M.)
(Beaujon.....	SICARD (A.)
(Cochin.....	QUENU (J.)
Cliniques chirurgicales..(Hôtel-Dieu.....	MENEGAUX (G.)
(Saint-Antoine....	GOSSET (J.)
(Salpêtrière.....	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FIEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin).....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	GAUDART-LEALLAINES (F.de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)

Clinique génétique médicale	
(Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique.Broca.....	FUNCK-BRENTANNO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St Louis).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encé- phale (Ste Anne).....	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Wecker)....	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	ALAJOUANINE (T.)
	(Broussais..... GENNES (L. de)
	(Cochin..... JUSTIN-BESANCON
	(Hôtel-Dieu..... BARIETY (M.)
Cliniques médicales....	(Lariboisière..... SOULIE (P.)
	(Pitié..... DREYFUS (G.)
	(St Antoine..... KOURILSKI (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique.....	PASTEUR VALIERY-RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition(Hôtel-Dieu)....	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	PETIT-DUTAILLIS
	(Baudelocque..... LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales... (Port-Royal.....	N...
	(Tarnier..... VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale(Enfants-Malades).	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtysiologie (Laënnec).....	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière).	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture (St Vincent de Paul)..	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale...	COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié).....	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale (St Antoine)...	LEMAIRE (A)
Clinique urologique.....	FÉY (B)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel).....	DJOURNO (A)
Embryologie.....	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	N...
Histologie.....	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (Chaire à titre personnel).....	DEPARIS (M)

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau).....	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P)
Médecine du travail.....	DESOILLIE (H)
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie.....	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique.....	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (Chaire à titre personnel).....	MERKLEN (F-P)
Pathologie médicale.....	N.....
Pathologie et thérapeutique générales.....	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale.....	CHEYMOL (J)
Pysiologie.....	BINET (L)
Physiologie (Chaire à titre personnel).....	BARGETON (D)
Physique médicale.....	DOGNON (A)
Radiologie médicale.....	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale.....	PATEL (J)
Thérapeutique.....	BROUET (G)

II. - Professeurs sans chaire, Professeurs agrégés et Maitres de conférences - Agrégés.

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL (C) : (COQUINAUD (C) : (OLIVIER (G) :	Biologie médicale...	BOURLIERE (F) m.conf.
Anatomie	(GAUTHIER-VIL-	Carcinologie.....	(DENOIX (P)
pathologique	(LARS (Mlle P) :	Dermato-Syphilogra-	(MATHE (G)
	(pr.s.ch. :	phie.....	(DUPERRAT
	(BUSSE (F) :		
	(GOUYGOU (Ch) :	Electro-radiologie..	(LEDOUX-LEBARD
	(ORCEL (L) :	Embryologie.....	(TUCHMANN-
	(PAILLAS (J) :		DUPLESSIS (H)
Anesthésio-			
logie.....	(VOURC'H (G) :	Hématologie.....	(BILSKI-PASQUIER
			(DAUSSET (J)
Bactériolo-	(NEVOT (A) :	Histologie.....	(COUJARD (R)
gie.....	(pr.s.ch. :		(pr.s.ch
	(BARBIER (P) :		(MAROIS (M)
	(CHRISTOL (D) :		(RACADOT (J)
	(TOURNIER F :	Hydrologie.....	(CORNET (A)
Biochimie	(DESGREZ (P) :	Hygiène.....	(BOYER (J)
médicale	(pr.s.ch :		(pr.s.ch
	(POLONOSKI (J) :		(CORRE-HURST
	(m.conf. :		

	MM	:	MM.
Maladies		:	
infectieuses....	(BASTIN (R)	:	Pathologie
	(DUPONT (V)	:	exotique..... SCHNEIDER
Médecine légale.	(DEROBERT (L)	:	Pathologie
	(pr.s.ch	:	expérimentale.... (CROSNIER (J)
	(HADENGUE (A)	:	(HARTMANN (L)
	(FOURNIER (E)	:	(LOEPER (J)
	(GUENIOT (M)	:	(MAURICE (J)
Médecine du		:	(PLAS (F)
travail.....	ALBAHARY (C)	:	(RICHEL (G)
Neuro-chirurgie.	DAVID (M)	:	Pathologie
Obstétrique.....	(GRANJON (A)	:	médicale..... (AUS-ANAIRE
	(HERVET (E)	:	(BOUR (H)
	(LE LORIER (G)	:	(BOUVIER (J)
	(MORIN (P)	:	(BOUBRAIN(Y)
	(MUSSET (R)	:	(BRICAIRE(H)
	(ROBEY (M)	:	(BRISSAUD(H)
	(THOYER-ROZAT (J)	:	(BROCARD (H)
Ophtalmologie...	(BREGEAT (P)	:	(BUGE (A)
	(SARAUX (H)	:	(CASTAIGNE P
Orthopédie.....	(JUDET (R)	:	(m.conf.
	(RAMADIER (J)	:	(CATINAT (J)
Oto-rhino-		:	(CONTAMIN(F)
laryngologie....	(DEBAIN (J)	:	(COURY (C)
Parasitologie...	(BRUMPT (L.C)	:	(FREZAL (J)
	(pr.s.Ch	:	(HOUSSET (E)
	(CHABAUD (A)	:	(LAROCHE(CL)
Pathologie chirur		:	(LESOBRE (R)
gicale.....	(BARCAT (J)	:	(MACREZ (C)
	(BINET (J.P)	:	(NICK (J)
	(CAUCHOIX (J)	:	(PEQUIGNOT
	(CHATELIN (C.L)	:	(m.conf.
	(DUBOST (Cl)	:	(ROYER (P)
	(DUBOST (Ch)	:	(WOLFROMM (R)
	(FAUREL (J)	:	
	(FLABEAU (F)	:	Pédiatrie
	(GERMAIN (A)	:	puériculture..... (JOSEPH (R)
	(LAURENCE (G) a.p.	:	(MANDE (R)
	(LORTAT-JACOB	:	(MOZZICONACCI
	(LOYGUE (J)	:	(POLONOVSKI
	(MERCADIER	:	(ROSSIER (A)
	(PERROTIN	:	(LEVY (Mlle)
	(ROBERT (H)	:	(pr.s.ch.
	(THOMERET (G)	:	(BOISSIER
		:	(LECHAT (P)
		:	Physiologie..... (PARROT (J)
		:	(pr.s.ch
		:	(DEJOURS (P)

MM.

MM.

Physique	:	Stomatologie.....	(CERNEA (P)
médicale.....	GOUGEROT (P)	:	(CHAPUT (Mme A)
	m.conf.	:	(m.c.agr.
	:	:	(GRELIET (M)
Pneumo-	:		
physiologie..	KREIS (B)	:	Thérapeutique.....(CHASSAGNE (P)
Psychiatrie...	PICHOT (P)	:	(LAMOTTE (M)
	:		
Psychiatrie	:		
infantile.....	DUCHE (D)	:	Urologie.....(QUENU
	:		
Rhumatologie..	DELBARRE (F)	:	
	:		

III. - Professeurs sans chaire et Agrégés
chargés de cours de clinique annexe
à titre permanent.

MM.

MM.

Clinique	:	Clinique neuro	
chirurgicale....	(ABOULKER (P)	:rhumatologique.....	SEZE (S. de)
	(AMELINE (A)	:	
	(HUGUIER (J)	:Clinique	
	(LEGER (L)	:obstétricale.....	(GRASSET (J)
	(PADOVANI (P)	:	(LEPAGE (F)
	(POILLIEUX (F)	:	(MAYER (M)
	(ROUX (M)	:	(MERGER (R)
	VERNE (J.M)	:	(RAVINA (J)
	:		
Clinique	:	Clinique	
médicale.....	(HAGUENEAU (J)	:ophtalmologique.....	(DESVIGNES (P)
	(pr.s.ch	:	(OFFRET (G)
	(BOUDIN	:	
	(CONTE (M)	:Clinique oto-rhino-	
	(DOMART (A)	:laryngologique.....	(MADURO (R)
	(MILLIEZ (P)	:	
	(PERRAULT (M)	:Clinique pédiatrique	
	(RAMBERT (P)	:et puériculture.....	(LAPLANE
	(TIEFFRY (S)	:	
	(TURIAF (J)	:Clinique psychiatrique	(BARUK (H)
	:	:Clinique urologique..	(KUSS (R)
	:		

IV. - Professeurs détachés dans les
Universités étrangères.

Bactériologie.....	HAUDUROY (P) Pr.s.Ch.
Biochimie médicale.....	ETTORI (J) Pr à t pers.
Pathologie chirurgicale.....	RUBLER (J) Pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté.	M. LENA (J)
Secrétaires.....	Mme BEURLAND (H), Mlle CHAIN- TREUIL (G), Mlle HURE (A)
Conservateur, chargé de la direc- tion de la Bibliothèque.....	M; le Docteur HAHN (A)
Conservateurs.....	Miles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)
Bibliothécaires.....	Mme CONTET (J) Mlles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a ar-
rêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui se-
ront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs
auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni
improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. DEPARIS

Professeur d'hygiène des collectivités

A la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier d'Académie

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde gratitude.

A TOUS MES MAITRES EN CETTE FACULTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR MOLINIER

Ancien Professeur agrégé du Val de Grâce
Médecin chef de l'hôpital de Rambouillet,
Qui a été notre maître pendant notre
Internat.

Son enseignement tiré de ses grandes connaissances restera notre guide pendant notre carrière.

Ses recherches cliniques et biologiques nous ont permis ce travail que nous lui dédions en hommage de notre admiration et de notre attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DUPAIN

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris
Chef du Laboratoire de l'Hôpital de
Rambouillet.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BAUDY

Pédiatre du foyer R. CARPENTIER de Versailles
qui nous ont aidé dans l'élaboration de ce
travail.

Aux Docteurs : BROCHARD, DRESCH, HILLEL, MAN,
RYMER, SERIES, VIDAL, ZAGDOUN,
Médecins à l'hôpital de Rambouillet.

A MES CAMARADES D'INTERNAT
DE L'HOPITAL DE RAMBOUILLET.

C O N S I D E R A T I O N S
S U R P L U S I E U R S O B S E R V A T I O N S
D ' H E P A T I T E S A V I R U S
A N I C T E R I Q U E S

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

Les formes anictériques des hépatites virales sont certainement fréquentes; c'est du moins ce qui découle de la lecture des diverses publications étrangères et des quelques faits cliniques, épidémiologiques et expérimentaux analysés.

Les observations probantes sont cependant rares, et en France tout au moins le diagnostic est exceptionnellement posé.

Cette discordance nous a conduit à la faveur de l'étude de cinq observations personnelles :

- 1) à reprendre l'historique des hépatites virales anictériques et à analyser leur bibliographie.
- 2) à présenter nos observations personnelles et à reproduire quelques unes de celles authentiques déjà publiées; la plupart des auteurs s'étant contenté de quelques considérations d'ensemble.
- 3) à retracer le tableau clinique et biologique tel qu'il découle de ces faits publiés.
- 4) à préciser les critères qui nous paraissent nécessaires pour pouvoir affirmer ce diagnostic.
- 5) à formuler quelques hypothèses sur ses conséquences lointaines.

P R E M I E R E P A R T I E

H I S T O R I Q U E

HISTORIQUE

La forme épidémique de l'hépatite infectieuse était si bien connue avant les publications nées de la deuxième guerre mondiale que PAISSEAU ainsi que COSTA et TROISIEN, avaient déjà identifié des cas d'hépatites sans ictère; ce qui n'était évidemment possible que grâce aux notions épidémiologiques. Ces auteurs avaient décrit en 1918 l'éventualité où après avoir donné lieu à tous les symptômes de la période pré-ictérique, la maladie semble tourner court avant l'apparition de la jaunisse.

Des faits semblables ont été retrouvés au cours des épidémies récentes et semble-t-il avec une fréquence croissante à mesure que l'on a observé de plus près des foyers épidémiques plus denses.

Aux Etats-Unis, NEEFE et STOKES (1945) ont observé un groupement extrêmement serré d'hépatites dans un camp de vacances groupant 572 jeunes gens. En 7 semaines 350 d'entre eux furent atteints. Mais 255 seulement eurent la jaunisse tandis que 95 furent reconnus atteints d'hépatite sans ictère.

BARKER, CAPPS et ALLEN la même année identifient un ensemble clinique nouveau au cours d'une épidémie à formes avec et sans ictère sur le théâtre d'opérations méditerranéen.

CAPPS, BENNETT, MILLS, ETTINGER, DRAKE et STOKES rapportent également 35 cas d'hépatites anictériques dans un groupement d'enfants de moins de 3 ans. Ils invoquent des arguments cliniques et biologiques (Mac Lagan, Hanger, phosphatases, cholinestérase). L'évolution est plus lente chez l'enfant que chez l'adulte. Les auteurs invoquent pour cela :

réinfection

traitement plus difficile

infections intercurrentes

aptitudes moindres à élaborer des anticorps. C'est certainement la publication majeure car elle apporte une donnée biologique certaine : la présence du virus dans les selles affirmée par l'inoculation à l'homme, présence possible 5 à 15 mois après le début de la maladie.

Cette publication donne une preuve concrète certaine de l'existence de l'hépatite virale anictérique.

MURAY insiste sur le rôle des porteurs de virus parmi les donneurs de sang mais n'envisage que les porteurs sains de virus.

En Scandinavie : THORLING cite en 1954 une épidémie de 7 cas bénins avec ictère dans une collectivité de 41 personnes, or, 5 des sujets présentent, bien qu'apparemment sains les mêmes modifications biologiques dans le sang et les urines que les malades ictériques.

S'agissait-il réellement d'hépatites sans ictère, ou seulement de porteurs sains ? De toutes façons le fort pourcentage de ces cas laisse supposer à l'auteur l'importance des formes inapparentes.

En Suisse : NEYFOND d'après 2 petites épidémies signale que les formes frutes sont certainement fréquentes et que la maladie est rare jusqu'à 5 ans. Constatations établies à la suite d'une épidémie survenue chez l'enfant à Genève.

En Belgique : DOGUET en 1953 met l'accent sur une forme méconnue de l'hépatite infectieuse : l'hépatite sans ictère. L'auteur met en relief les moyens dont dispose le clinicien pour assurer un diagnostic précis et affirme le rôle prophylactique des gamma-globulines et l'efficacité de l'auréomycine.

En U.R.S.S. : BEIGNER et QUIRNSMALGARL mettent en évidence la présence du virus I.H chez les convalescents mais aussi chez les bien portants; il ne semble pas s'agir ici d'hépatite anictérique mais seulement de porteurs sains de germe.

En Tchécoslovaquie : URBANEK à Kolin a observé également des formes sans ictère au cours d'une petite épidémie.

En France : nombreux sont les auteurs qui parlent de formes sans ictère de l'hépatite infectieuse mais sans rapporter de faits et citant les publications étrangères.

SOHIER : aux assises départementales du Rhône en 1954 parle des hépatites infectieuses non ictériques de l'enfant et cite surtout la publication de CAPPS

LEDRU : à cette même séance cite le cas de deux enfants avec gros foie inexpliqué au cours d'une épidémie d'ictère qui pourrait appartenir à cette forme anictérique.

VACHON : en 1954 dit en parlant de cette forme d'hépatite : "leur fréquence serait grande d'après les publications étrangères (NEBEFF, ZIMMERMANN) mais les observations probantes sont rares."

VANCURA : rapportait l'observation d'une hépatite survenue chez cinq personnes qui appartenaient à des familles dont les autres membres présentaient une hépatite caractéristique. Dans tous les cas le foie et la rate sont augmentés de volume, il existe de la fièvre et les urines contiennent de l'urobiline.

En 1954 écrit dans le Maroc médical : "les méthodes hépatologiques, sérologiques et anatomopathologiques (ponction biopsie) ont permis d'obtenir d'utiles indications diagnostiques en attendant qu'on ait pu mettre au point des procédés pratiques d'identification des virus et de détection des anticorps spécifiques."

Nombreux sont les auteurs qui en 1954 citent les formes anictériques dans différentes revues médicales : (BENFAZET, CAHN, FUTAIGES, LEBLANC, PEQUIGNOT, VIGNES).

Tout récemment DANY (Vichy) à la société de gastroentérologie du Sud-Ouest des 26-27 avril 1958, dans un exposé sur la période pré-ictérique dans les hépatites à virus et les hépatites anictériques déclarait que :

sur une statistique de 115 ictères à virus il avait trouvé 5 cas dont la période pré-ictérique avait duré de 3 à 5 semaines, et se demandait s'il ne s'agissait pas dans ces cas de formes de transition entre les hépatites ictérogènes et les hépatites anictériques et émettait cette éventualité.

Mais notre documentation bibliographique principale sera empruntée à HEEPE et à CAPPS.

- En Allemagne HEEPE dans son article "Les différentes formes cliniques des hépatites infectieuses anictériques" de la MEDIZINISCHES KLINIK réunit les éléments actuels principaux de la question.

L'étude de l'épidémie d'hépatites au cours de la deuxième guerre mondiale montrait déjà qu'on rencontrait des formes sans ictère et que celles-ci étaient le plus souvent bien plus nombreuses que les formes avec ictère (Précis de Holler).

La forme anictérique est même d'après HOLLER le tableau typique de la forme non compliquée de l'hépatite; l'ictère au contraire nécessite un facteur constitutionnel, est une complication secondaire.

C'est maintenant un fait établi qu'un cas clinique aussi répandu est toujours ignoré de toutes les académies. Même dans les statistiques des épidémies, le diagnostic d'hépatite anictérique ne sera presque jamais pris en considération : ainsi par exemple avec 2.727 cas d'hépatites lors d'une épidémie en Westphalie (année 1949-1950) seulement 23 cas de forme anictérique sont mentionnés (LUB et PATTON).

Il est certain que les hépatites anictériques restent en grande partie inconnues et non diagnostiquées.

Sans aucun doute l'opinion médicale à ce sujet est en pleine évolution.

CL. PROGNOSTIC : Les aspects cliniques de la "classique" hépatite ictérioriforme, bien décrits se classent en 5 groupes de tableaux cliniques :

- 1°) Un ictère et les conséquences de la rétention biliaire intra-hépatique.
- 2°) Des signes d'affection aiguë
- 3°) Des signes d'altération anatomiques au niveau du foie
- 4°) Des signes de troubles des fonctions hépatiques
- 5°) Des signes de perturbations des albumines sériques avec labilité colloïdale du sérum.

Un coup d'oeil sur les 5 ordres de symptômes de cette maladie montre que le diagnostic ne comporte pas de difficulté sérieuse.

Dans une forme monosymptomatique ou abortive l'aspect clinique de l'hépatite perd cependant l'aspect caractéristique de la maladie.

Les erreurs fréquentes dans le diagnostic de l'hépatite infectieuse viennent de ce que le médecin pense seulement à la possibilité de cette maladie quand existe un ictère.

D'après les différentes manifestations de chaque groupe de symptômes et le degré dans l'évolution de l'infection l'hépatite anictérique peut se dérouler selon trois types :

- 1°) L'hépatite anictérique aiguë
- 2°) L'hépatite anictérique subaiguë
- 3°) L'hépatite anictérique abortive ou latente.

LA SYMPTOMATOLOGIE DE L'HEPATITE ANICTERIQUE AIGUE CORRESPOND A CELLE DE L'HEPATITE ICTERIQUE AIGUE.

Tous les signes subjectifs et objectifs connus de cette forme peuvent se rencontrer ici, uniquement manque la jaunisse et l'évolution se fait sans signe visible.

Une augmentation insignifiante de la bilirubine sérique (jusqu'à 2 mg %), une teinte sale faiblement jaunâtre des sclérotiques comme une teinte noirâtre de la muqueuse de la voute du palais peuvent aussi dans ce cas s'observer, sans qu'un ictère évident se rencontre avec netteté.

Le début aigu évolue en peu de jours ou en une à deux semaines.

Une entrée rapide dans la maladie, de la fièvre, un catarrhe des voies aériennes supérieures, des douleurs thoraciques, une céphalée, des douleurs dans les membres, une anorexie, des nausées, un dégoût pour les graisses et les viandes caractérisent cette forme clinique.

Le foie est fréquemment augmenté de volume, plus rarement la rate.

L'urobilinogénurie, l'augmentation du ser sérique comme les éléments les plus pathologiques des différentes fonctions hépatiques (Bromo-sulfone-phtaléine, galactosurie provoquée, épreuve à l'acide hippurique) et les réactions de labilité du sérum sanguin (la bande de Weltmann, Thymol, Sulfate de zinc, céphaline cholestérol, réaction de Takata) rendent possible le diagnostic par des éléments objectifs.

LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL des hépatites aiguës anictériques se fait avec un grand nombre d'affections aiguës auxquelles elles peuvent ressembler :

en particulier affection grippale, poliomyélite sans paralysie et toutes les affections à virus.

Mais au milieu des signes d'infection aiguë la preuve du trouble d'origine hépatique, clarifie vite la situation en général; cependant à condition de penser à éliminer une autre affection virale à retentissement hépatique (mononucléose infectieuse, mais preuve sérologique.).

Au début, les signes d'atteinte hépatique sont au premier plan quand les signes de l'affection aiguë sont le moins évidents; si bien qu'il faut éliminer aussi les hépatites aiguës non infectieuses, les hépatites toxiques.

POUR LA PLUPART DES HEPATITES ANICTERIQUES SUBAIGUES manquent non seulement les signes d'ictère visible mais aussi les signes d'affection aiguë.

La maladie se déroule souvent sans que le patient soit capable d'en remarquer le début. Dans l'espace de plusieurs semaines ou même d'un mois se développe peu à peu un tableau fonctionnel et organique une asthénie anormale avec lassitude et abattement.

Les malades se plaignent de céphalées, d'arthralgies, de myalgies, de tendances syncopales, de palpitations, de transpiration facile, de sueurs nocturnes, d'inappétance capricieuse avec parfois des moments de faim intense, des sensations nauséuses, de la polydipsie.

Les symptômes attirant l'attention sur l'ab'omen sont d'importance, ce sont au premier plan les douleurs, mais elles peuvent être très discrètes. Les patients parlent de bouche pâteuse ou de saveur amère, de sensation physique de pesanteur, de flatulence, de gêne sur tout après un bon repas, de dégoût pour les viandes et les graisses surtout pour les fritures qu'ils ne peuvent plus supporter.

Beaucoup de malades se plaignent de ressentir des gargouillements intestinaux, avec de temps en temps des épisodes de constipation ou de diarrhée et des douleurs abdominales.

Une partie des patients remarque que leurs selles sont décolorées; souvent les malades se plaignent de démangeaisons et de poussées d'urticaire, parfois aussi de saignements de nez et d'apparition de sang dans les selles.

Les sclérotiques peuvent changer de couleur être moins claires plus sales. Le foie n'est augmenté de volume que dans une partie des cas et ne l'est dans ces cas que modérément. La douleur hépatique à la palpation le plus souvent est la véritable preuve d'atteinte hépatique.

L'examen détaillé des fonctions hépatiques peut apporter au début plus de clarté. Les indications les plus sensibles sont fournies par les réactions de labilité colloïdale du sérum.

Le tableau clinique des troubles subjectifs de l'hépatite anictérique subaigue entraîne inévitablement une grande confusion dans le DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.

Cela entraîne des difficultés et d'autant que cette forme de l'hépatite est inconnue de la plupart des médecins.

L'erreur diagnostique est alors pratiquement de règle : sur 95 cas observés (de 1951 à 1956) seulement 9 fois le diagnostic d'hépatite a été établi.

La plupart des malades dans ce cas sont considérés comme atteints de gastrite ou de cholécystite. Chez les jeunes patients surtout ceux du sexe féminin derrière un diagnostic de gastrite ou de cholécystite se cachent des hépatites subaigues anictériques.

Des cas analogues passent pour de prétendues neurasthénies, des dystonies neurovégétatives.

Une réaction au thymol ou de Takata, une augmentation du fer sérique et une rétention plus élevée de la bromo-sulfone-phthaléine plaident contre le diagnostic de simple cholécystite ou de gastrite et encore moins de dystonie neurovégétative. Ceux-ci sont les plus fréquents, il faut cependant ajouter celui d'hypotension artérielle.

Quand en général on pense à la possibilité d'une hépatite, la reprise avec attention de l'anamnèse et les épreuves fonctionnelles hépatiques viennent rapidement éclaircir la situation.

Surtout et fatalement les erreurs diagnostiques au cours de l'hépatite peuvent comme nous avons pu le constater plusieurs fois donner lieu à des interventions chirurgicales (appendicectomie, cholécystectomie).

Les lésions du parenchyme hépatique sont telles, que dans certains cas, sans le contexte épidémiologique, les diagnostics différentiels de l'hépatite anictérique peuvent être très difficiles avec des atteintes hépatiques de causes non hépatitiques (hépatite toxique, précirrhose, foie gras). En cas de doute on doit alors pratiquer une ponction biopsie du foie, dans la mesure où la gravité de cette situation, autorise cette intervention.

LES CAS D'HEPATITES ABORTIVES OU LATENTES

Ils sont découverts le plus souvent par hasard à la suite d'examens systématiques chez des sujets bien portants, d'examens des personnes de l'entourage des malades.

Ils ne présentent extérieurement aucun signe de maladie. On constate seulement une légère hépatomégalie.

Les examens de laboratoire révèlent cependant un ou plusieurs signes traduisant une affection hépatique, comme une urobilinogénurie, une augmentation du fer sérique, une élévation de la bilirubine sérique mais de façon insignifiante, un précipité pathologique dû à la labilité colloïdale.

Le diagnostic d'hépatite anictérique n'est possible que par le contexte épidémiologique tant qu'une méthode sûre de mise en évidence du virus ne sera établie.

LA SIGNIFICATION EPIDEMIOLOGIQUE de l'hépatite anictérique repose pour toutes les formes subaigues ou abortives dans l'existence de nombreux cas antérieurs, et en partie même de porteurs de virus cliniquement sains? Ces derniers représentent certainement un facteur important de propagation du virus de l'hépatite.

Ceci a une valeur importante pour l'infection tant par voie épidémique (éclaircissement de nombreux cas sporadiques) que par voie hématogène (hépatites survenues après transfusion.)

QUANT A L'EVOLUTION ET AU PRONOSTIC DES HEPATITES ANICTERIQUES, ils ne se différencient pas des formes ictériques correspondantes; abstraction faite des formes abortives qui sont constamment bénignes.

- Aux Etats Unis : CAPPs dans son article "infectious hepatitis in infants and small children" de l'Americ Journal diseases of children. Chicago 1955 t 89 p 701

L'ictère est possible chez les enfants mais il est rare. Classiquement, il est bénin, passager, sans séquelle.

En fait, quelques cas persistants ont été rapportés, quelques cas mortels et quelques cirrhhoses. Cependant le rôle du virus n'est pas toujours déterminé.

Quelques rares cas de formes anictériques ont été signalés en association avec les ictères typiques au cours d'épidémie. WEBB signale dans un groupe d'enfants : 6 hépatites ictériques et 9 anictériques.

Peu d'explorations biologiques sont pratiquées chez l'enfant.

Le diagnostic ne peut être fait que par inoculation humaine.

L'étude de CAPPS porte sur un orphelinat de 1 à 3 ans où les nurses présentaient des jaunisses avec un haut pourcentage pendant une durée de 8 ans. Or il s'agissait de contamination des infirmières par des enfants atteints à l'état endémique. Finalement le laboratoire et la clinique permirent de dire que l'hépatite était évidente. L'étiologie fut prouvée par la présence d'un cas typique d'ictère chez l'un d'entre eux et par la présence du virus dans les selles de deux autres qui furent inoculées à des volontaires qui contractèrent la maladie.

Dans cette étude qui porte de 1949 à 1951 (21 mois) 400 enfants passent dans cet orphelinat. Ils y restent 3 semaines ou plus. 300 furent étudiés et 36 observations furent retenues.

Dans tous les cas, on note 3 tests biologiques perturbés pendant 4 semaines.

Dans la plupart des cas on trouve 5 tests biologiques perturbés et ceux-ci le restent pendant plusieurs mois.

En dehors des 3 cas où la preuve fut faite (un cas avec ictère, 2 cas par inoculation) dans les 33 autres cas, le diagnostic d'hépatite épidémique ne peut pas être établi sans équivoque en l'absence de donnée spécifique. Mais l'évidence épidémiologique et biologique est suffisante.

CAPPS admet que 40% des entrants ou 80% de ceux restant plus de 6 mois étaient infectés par le virus. Mais toutes ces observations ne sont pas retenues puisqu'il manque des données de laboratoire.

Le début de la maladie est basé sur la constatation d'un trouble biologique associé à des symptômes cliniques. Mais ce début est souvent difficile à préciser.

1 - TABLEAU du POURCENTAGE des
PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

Thymol turbidité	100%
floculation	97%
sulfate d'ammonium	100%
céphaline cholest.	78%
scarlet red	92%
phosphatase alcaline	42%
cholinestérase	91%
urobiline	63%
bilirubinémie	3%

2 - TABLEAU du POURCENTAGE des
DONNÉES CLINIQUES

âge	(	indifférents
sexe et race	(	
selles diarrhéiques		75%
fièvre		72%
selles faibles colorées		44%
anorexie		36%
sympt. respirat.		36%
lassitude		31%
Ballonnements		25%
vomissements		8%
sans symptôme		11%

Les tests qui sont les premiers positifs sont les phosphatases alcalines du sérum et la cholinestérase contrairement aux données classiques.

Les tests qui sont les premiers à se normaliser sont le thymol turbidité et l'épreuve du sulfate d'ammonium.

DURÉE de la maladie : elle est échelonnée de 4 semaines à 12 mois. Après 6 mois 19% étaient encore malades. La maladie fut donc plus longue chez l'adulte mais pas de cas mortel.

Conclusion : l'hépatite virale sévit chez les jeunes enfants en dessous de 3 ans. Le diagnostic est difficile en raison de l'absence d'un test spécifique.

Ici le diagnostic est établi sur plusieurs éléments distincts:

1°) Le contexte épidémiologique puisqu'il ya un grand nombre d'affections d'hépatites virales parmi les infirmières de l'institut.

2°) La présence du virus dans les selles de deux malades par inoculation.

3°) La survenue d'un cas classique d'ictère chez un jeune enfant.

4°) Les nombreux tests biologiques perturbés.

De ce rapport, il ressort que le diagnostic d'hépatite anictérique doit être envisagé chez les enfants lorsqu'on trouve des perturbations hépatiques, biologiques avec un tableau clinique inhabituel.

Les seuls éléments cliniques suggestifs sont l'hépatomégalie.

Il est prouvé que les tests biologiques ne sont pas perturbés par une infection intercurrente ni par la pénicilline ou la streptomycine (observation à l'appui).

Il est probable que comme chez l'adulte il y a d'autres agents capables de produire une hépatite anictérique similaire à la maladie décrite dans ce rapport. Ceci s'applique particulièrement à la diarrhée et aux infections virales variées.

Cependant, les perturbations hépatiques sont plus marquées et plus persistantes lorsqu'il s'agit d'hépatite virale.

Ainsi, actuellement, il faut réserver le diagnostic d'hépatite virale anictérique (et avec présomption) aux cas où les perturbations hépatiques sont persistantes et très marquées. Il ne faudra pas se contenter de la seule perturbation des tests de floculation mais aussi de la phosphatase alcaline de la cholinestérase et autres tests.

L'hyperbilirubinémie a une importance primordiale.

Il est probable que la faible production d'anticorps explique la persistance de la maladie et la persistance du virus dans les selles. Une telle hypothèse est confirmée par le résultat des tests cutanés. Ceci a une importance sur l'évolution cirrhogène.

Nous avons fréquemment observé que l'hépatite non ictérique de l'adulte peut être d'évolution plus grave que l'hépatite ictérique.

Le virus fut présent, dans les selles 5 et 15 mois après la maladie.

Il apparaît classique que l'hépatite virale aiguë soit chez l'enfant habituellement anictérique.

L'inoculation des selles est la première démonstration du portage fécal de la maladie.

D E U X I E M E P A R T I E

O B S E R V A T I O N S P E R S O N N E L L E S

OBSERVATIONS DU SERVICE DU PROFESSEUR MOLINIER

OBSERVATION N°1

Sabine DJANINA, de père Nord Africain et de mère métropolitaine, nous est envoyée du foyer Robert Carpentier de Versailles, le 20 mars 1958 sans diagnostic déterminé.

A l'inspection, elle présente :

- une pâleur mate.
- des conjonctives décolorées
- des urines rares mais de couleur normale

L'examen physique révèle quelques jours plus tard :

- une hépatosplénomégalie :
le foie déborde de trois travers de doigts le rebord costal. Il est légèrement douloureux.
la rate est palpable et percutable.
- Les aires ganglionnaires sont libres.

Le reste de l'examen n'apporte aucun renseignement capable de déterminer l'origine de cette hépatosplénomégalie.

L'examen hématologique à son arrivée donne :

- G.R = 3.400.000
- G.B = 6.000
- V.G = 0,92

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles = 32%
éosinophiles = 16%

Lymphocytes et mononucléaires = 40%
monocytes = 12%

Les hématies sont de taille et d'aspect normaux

Le temps de saignement est à 3'30

Le temps de coagulation est à 10'

La résistance globulaire est normale :

- hémolyse initiale 4,4
- hémolyse totale 3,4

Les examens d'urine montrent :

- l'absence de sucre
- des traces d'albumine : 0,05 g p 1000 à son arrivée
puis : 0,40 10 jours après
- le culot urinaire est normal.

La coproculture et l'hémoculture sont négatives.

Les sérodiagnostics T.A.B. ne donnent aucune agglutination.

La réaction de PAUL et BUNNELL est négative.

Le B.W et la réaction de KAHN sont négatifs.

L'hémoglobinoگرامme par électrophorèse sur papier montre une migration semblable à l'hémoglobine adulte.

Le taux d'hémoglobine alcalino-résistante est à 3,5%.

Un bilan hépatique est alors pratiqué :

- la bilirubinémie indirecte est à 11 mg par litre
- la réaction de Mac Lagan est à 174 unité Vernes
- Le fractionnement électrophorétique des protéines donne :

		Normalement
- albumine	42%	54%
- globulines		
alpha ₁	5%	6%
alpha ₂	8%	7%
beta	15%	13%
gamma	30%	20%

Les numérations successives donnent :

- Le 15 avril

- G.R. = 4.300.000
- G.B. = 6.000
- T.H. = 88%
- V.G. = 0,92
- Poly.N = 40%
- EO = 30%
- B = 0%
- lympho (= 40%
- monon (= 12%
- plasmocytes = 5%

- Le 28 avril

- G.R. = 4.350.000
- G.B. = 6.900
- T.H. = 88%
- V.G. = 0,94
- Poly.N = 29%
- EO = 4,5%
- B = 0,5%
- Lymphoc (= 42%
- monon (= 17%
- monoc = 17%

EVOLUTION

Rapidement l'état général de cette fillette s'améliore, on note une crise polyurique vers le quinzième jour, la réaction de Mac-Lagan donne des chiffres de plus en plus bas, n'atteignant que 31 un Vernes le 6 mai (un mois et demi après son arrivée).

L'hépatomégalie régresse en moins de 2 mois.

La numération formule du 6 mai donne :

- G.R = 4.200.000
- G.B = 7.500
- T.H = 85%
- V.G = 0,90

Formule leucocytaire :

- Poly N = 39%
- EO = 9%
- B = 0%
- lympho (39%
- monon (
- monoc = 13%

L'enfant est sortie le 16 mai 1958.

Nous avons pu la faire revenir le 10 juin pour lui faire de nouveaux tests hépatiques :

- Le Mac-Lagan est à 30 un Vernes
- le taux de prothrombine à 100%

Il s'agit donc d'une hépatosplénomégalie découverte chez une enfant de 4 ans, pâle, fatiguée, avec élévation stratosphérique du Mac-Lagan et élévation des gamma-globulines.

Les diagnostics successifs envisagés de mononucléose infectieuse ou d'anomalie d'origine hémoglobinique étant donné l'origine Nord Africaine de l'enfant, ne résistent pas à la lumière des examens biologiques, mais l'augmentation du test de Mac-Lagan fait penser à la possibilité d'une hépatite virale.

L'enquête épidémiologique nous apprend que cette enfant venait du foyer Robert Carpentier, 9, rue Vauban à Versailles où du 5 février au 29 mai, 13 cas d'hépatites virales ictériques se sont déclarées.

Ces 13 cas sont apparus successivement à intervalles assez rapprochés, sauf entre le 18 avril et le 12 mai où aucun cas ne s'est déclaré.

Il semble qu'il y ait eu deux flambées épidémiques l'une en février avec maximum en mars et l'autre en mai.

Il s'agit toujours d'enfants de 3 à 11 ans.

Cette notion épidémique nous a paru suffisante pour affirmer qu'il s'agissait bien d'un cas d'hépatite virale anictérique.

Lettre du 22 juillet 1958 du Docteur Baudy pédiatre du
Foyer R. Carpentier à Monsieur le Docteur MOLINIER :

Mon cher confrère,

Depuis le début de l'année, j'ai eu dans le service en effet
plusieurs cas d'ictères épidémiques bénins :

Le 5 février 1958		Pelletier Gilberte
Le 23 " "		François Arlette
Le 23 mars " "		Pestiaux Serge
Le 27 " "		Pestiaux Raymond
Le 28 " "		Geslin Jean-Pierre
Le 31 " "		Decoudun Odile
Le 3 avril " "		Pelletier Serge
Le 18 " "		Damien Odile
Le 12 mai " "		Nydegger Dominique
Le 13 " "		Boukouiren Bernard
Le 19 " "		Mouillard Daniel
Le 29 " "		Molin Jocelyne

Il semble bien s'agir de deux épidémies l'une débutant en
février avec ses maxima en mars et l'autre en mai.

Il s'agissait toujours d'enfants entre 3 et 11 ans.

Je vous prie d'agréer, Mon cher Confrère, mes sentiments les
meilleures.

Ce docteur

R. BAUDY

OBSERVATION N°2.

L'enfant DESROZIERES Alain, né le 26 août 1948, entre le 23 novembre 1958 à l'hôpital de Rambouillet, envoyé avec son frère par l'assistante sociale de SONCHAMP, pour hébergement en attendant d'être placé; leur mère les ayant abandonnés et leur père étant déjà hospitalisé pour tuberculose.

A l'examen systématique :

L'enfant se plaint de céphalées, de vertiges, de nausées et d'inappétence depuis plusieurs jours particulièrement pour la viande et les graisses, et même la veille a eu deux vomissements.

Il présente de plus depuis plusieurs jours de la fatigue, marquée surtout dans les jambes et ne peut rester longtemps debout. Sa température est à 38°.

Il signale encore un point de côté sous-thoracique droit, non influencé par la respiration.

L'examen physique complet montre :

- une cicatrice d'appendicectomie éliminant le diagnostic d'appendicite,
- l'absence d'angine et de rhinopharyngite.
- la liberté des articulations, d'aspect normal et non douloureuses.
- l'absence de douleurs à la palpation des masses musculaires,
- un appareil cardio-pulmonaire normal.

Le père étant tuberculeux depuis 2 ans, l'enfant a reçu le B.C.G. à cette époque. La radio pulmonaire est par ailleurs normale.

- une tension artérielle à 9/4.
- la rate de volume normal et non douloureuse.
- des réflexes normaux.

Cependant la palpation de la région hépatique découvre :

- un foie gros, débordant de trois travers de doigts, anormale retrouvée à la percussion, douloureux spontanément et à la pression manuelle.

L'enfant n'accuse aucun antécédent hépatique, ces troubles n'étant apparus que depuis 4 jours.

Le teint de l'enfant est mat mais nullement subictérique.

Les conjonctives sont légèrement pâles.

Les urines sont rares mais de couleur normale.

Le lendemain de son entrée apparaît une diarrhée jaune verte.

Les examens biologiques sont pratiqués ce jour (24 novembre).

Numération formule :

G.R = 4.100.000
G.B = 7.600
T.H = 95%
V.G = 1,03

Formule elucocytaire :

Poly N = 46%
E = 3%
B = 0%
lympho (42%
monon (
monoc = 9%

Le bilan hépatique révèle une bilirubinémie à 23 mg pour mille.
L'examen des selles montre l'absence de germes.

EPIDEMIOLOGIE : L'interrogatoire de l'enfant, difficile vu son âge révèle cependant que plusieurs de ses camarades de l'école de Sonchamp sont malades et atteints de jaunisse.

L'assistante sociale et le médecin confirment ses dires, et révèlent que 12 enfants ont présenté un ictère épidémique à virus.

C'est cette notion épidémiologique qui nous a fait affirmer le diagnostic d'hépatite virale à forme anictérique :

l'enfant ne présentant ni de syndrome ictérique cutané ou muqueux ni urinaire.

EVOLUTION :

Six jours après son arrivée, les conjonctives sans prendre une teinte vraiment jaunâtre, ne sont pas de couleur normale mais blanc sale.

Les urines toujours rares sont plus colorées que les jours précédents, de couleur brun clair.

Des examens biologiques hépatiques sont alors de nouveau pratiqués.

Dans le sang :

- bilirubinémie à 16 mg pour 1.000
- Mac-Lagan à 64 un Vernes
- cholestérolémie à 2 g,75/litre.

Electrophorèse sur papier :

		Normal
- albumines	= 48%	54%
- globulines		
alpha ₁	= 5%	6%
alpha ₂	= 12%	7%
beta	= 15%	13%
gamma	= 20%	20%

Dans les urines :

- absence de pigments biliaires
- absence de sels biliaires
- la vitesse de sédimentation est élevée :
 - après 1ère h = 11
 - après 2ème h = 32
 - après 24ème h = 105

Dix jours après son arrivée :

- le volume du foie a diminué de deux travers de doigts, il est toujours douloureux, mais uniquement à la palpation et non spontanément.

- il se produit une crise polyurique, d'urines claires.

Les troubles sont complètement disparus et faute de place l'enfant est renvoyé au foyer de l'enfance Robert Carpentier à Versailles.

L'enfant revient le 29 décembre 1958 comme convenu pour un nouveau bilan hépatique.

Le foie est de volume pratiquement normal, à la palpation et à la percussion. Mais il est encore légèrement douloureux à la palpation.

Le bilan biologique est le suivant :

- bilirubinémie = 12 mg pour 1.000
- réaction de Mac Lagan = 18 un Vernes
- sels biliaires absents
- pigments biliaires absents.

Le diagnostic d'hépatite virale anictérique a été dans ce cas plus rapide que dans l'observation n°1, le contexte épidémiologique ayant été établi depuis le deuxième jour. C'est sur lui seul qu'on a pu affirmer le diagnostic.

Il n'a pas été fait de ponction biopsie du foie, l'âge de l'enfant nous ayant fait reculer et le diagnostic étant assuré.

L'enfant DESROZIERES Jean-Claude, 12 ans , né le 17 juin 1946, entre avec son frère le 23 novembre 1958 pour la même raison.

L'enfant accuse moins de troubles que le premier, seulement un mal de tête, un manque d'appétit et de l'abattement.

Sa température est à 37°5.

Il ne présente rien d'anormal au point de vue : rhynopharyngé, pulmonaire, cardiaque; il a reçu le B.C.G. antérieurement, la radio pulmonaire est normale.

L'examen abdominal montre : l'absence de rate palpable, mais un foie plus douloureux que volumineux débordant seulement de 2cm et sensible uniquement à la palpation.

Cette hépatomégalie fait rechercher d'autres signes d'atteinte hépatique : les téguments et muqueuses sont de coloration normale.

Cependant les urines sont peu abondantes et plus foncées que la normale, signe que ne présentait pas son frère.

Les examens de laboratoire pratiqués le lendemain donnent :

Bilan hépatique :

- bilirubinémie à 21 mg pour 1.000
- réaction de Mac-Lagan à 30 un Vernes
- urines : absences de sels et de pigments biliaires.

Formule sanguine :

Numération globulaire :

- G.R = 4.300.000
- G.B = 8.000
- T.H = 98%
- V.G = 1,02

Formule leucocytaire :

- Poly N = 41%
- E = 2%
- B = 0%
- lympho (49%
- monon (
- monoc = 8%

Comme pour son frère, la notion épidémiologique affirme le diagnostic de forme anictérique d'une hépatite à virus.

EVOLUTION :

Il y a eu une crise polyurique notée par la mesure quotidienne des urines qui se produit vers le quatrième jour de son arrivée.

D'ailleurs dès le deuxième jour les urines s'étaient éclaircies.
Le foie ne se modifie pas, les selles sont toujours normales de même que les conjonctives, l'état général s'améliore.
Les examens de laboratoire faits le premier décembre montrent:

Vitesse de sédimentation :

- après 1ère H = 9
- après 2ème H = 25
- après 24ème H = 88

Le bilan hépatique :

- bilirubinémie à 12mg pour 1.000
- réaction de Mac-Lagan à 42 un Vernes
- cholestérolémie à 2g,30/litre.

Dans les urines :

- absence de pigments biliaires
- absence de sels biliaires

L'électrophorèse sur papier :

		Normal
- albumine	= 49%	54%
- globulines	alpha ₁ = 4%	6%
	alpha ₂ = 10%	7%
	beta = 13%	13%
	gamma = 24%	20%

Donc là encore, importance capitale du facteur épidémiologique, qui associé à une perturbation du Mac-Lagan, une bilirubinémie élevée mais pas assez pour donner un syndrome ictérique, fait le diagnostic.

La coloration foncée des urines ne peut faire parler de signe ictérique car les sels et pigments biliaires étaient absents.

Cet enfant revient le 29 décembre 1958 pour un nouveau bilan hépatique.

Contrairement à son frère le foie reste gros débordant de 2 travers de doigts et douloureux à la palpation.

Son teint reste le même que lors de son admission.

Il a retrouvé son appétit antérieur et engraisé de 2 Kgs en 15 jours.

La réaction de MAC-LAGAN est à 24 un Vernes.

La bilirubinémie à 11 mg pour 1.000

Les sels et pigments biliaires sont absents.

Donc bien que le volume du foie se soit peu modifié, le MAC-LAGAN s'est abaissé de moitié.

OBSERVATION N°4.

L'enfant SCHMIDT Christian, né le 16 juin 1951, entre dans le service le 26 août 1959 envoyé par son médecin traitant pour troubles divers d'origine inexpliquée.

Il a présenté avant son arrivée une élévation thermique à 38° avec vomissements.

L'enfant à son entrée ne se plaint de rien. La gorge, les aires ganglionnaires, l'examen cardio-pulmonaire et neurologique sont normaux.

Mais on est frappé devant la présence d'une hépatosplénomégalie isolée sans douleur.

L'enfant a le teint mat mais sans doute d'origine congénitale.

Les urines sont de couleur et de volume normaux.

La cuti réaction à la tuberculine est négative. La radiographie pulmonaire est normale.

Un examen de selles montre quelques oeufs de tricocéphales.

La formule sanguine n'a de pathologique qu'une eosinophilie à 15%.

Le diagnostic reste encore à déterminer quand le père de l'enfant signale la survenue chez deux camarades d'école de son fils demeurant près de chez lui de deux cas d'ictère par hépatite dans la quinzaine précédant ses troubles.

Le 2 septembre sont alors pratiqué des examens de laboratoire.

- La bilirubinémie est à 2 mg
- Le Mac Lagan est à 38 unités Vernes
- La vitesse de sédimentation est à :
 - après 1 h : 15
 - après 2 h : 48
 - après 24h : 96

Le 27 septembre un nouveau bilan hépatique est demandé :

- la bilirubinémie est à 14 mg pour 1.000
- La réaction de Mac Lagan est à 32 unités Vernes
- La vitesse de sédimentation à 6, 15, 72
- Galactosurie provoquée :

Heure des émissions	Taux des concentrations
8 à 10 h	24,00 g pour mille
10 à 12 h	3,80 "
12 à 18 h	2,80 "
18 à 8 h	2,50 "

Volume total des urines : 0,700

Quantité totale de galactose éliminée : 5,729

EVOLUTION

Pendant la première quinzaine de son hospitalisation la température n'a jamais dépassé 38° et oscillait entre 37° et 38°.

Les troubles dyspeptiques (nausées, anorexie) ont disparu en 8 jours. Il est sorti de l'hôpital un mois après son entrée avec un bon état général, une hépatosplénomégalie complètement disparue.

COMMENTAIRES

Là encore, le diagnostic n'est évoqué et les recherches de laboratoire ne sont orientés que sur la notion épidémiologique qui s'avère capitale dans le diagnostic de ces formes anictériques; et l'étiologie des troubles dyspeptiques divers chez ces jeunes malades ne se fera qu'en période épidémique.

Le diagnostic ne doit être retenu qu'après avoir éliminé certainement par une cuti, une radiographie pulmonaire la possibilité d'une primo infection tuberculeuse.

OBSERVATION N°5.

L'enfant BION Daniel, né le 7 août 1954, entre le 8 avril 1959 dans le service des contagieux de l'hôpital de Rambouillet, envoyé du foyer Robert Carpentier par le Docteur BAUDY pour troubles dyspeptiques avec gros foie, pensant à une hépatite virale anictérique possible, notre premier cas d'hépatite virale anictérique était venue de ce centre et le docteur Baudy s'intéressait à notre publication.

L'examen est naturellement orienté vers la recherche de signes d'hépatite virale.

Or cet enfant de 4 ans et demi présente une pâleur (qu'objectivera d'ailleurs le lendemain l'examen hématologique) de la peau, des muqueuses, mais ses téguments ne sont nullement ictériques.

Le personnel du service croyait d'ailleurs à l'arrivée d'une entrée différente de celle annoncée.

Cependant ses conjonctives ne sont pas de couleur normale, elles sont d'un blanc sale.

L'interrogatoire de cet enfant de 4 ans $\frac{1}{2}$ est pratiquement impossible. Cependant l'enfant accuse de vagues douleurs abdominales retrouvées à l'examen physique.

Une diarrhée est apparue depuis la veille, jaune ocre, post prandiale.

L'enfant est abattu et fatigué. Pendant trois jours il faudra le forcer à manger, il n'a d'appétit pour rien.

Il n'existe pas de prurit. Les urines sont plus rares, plus foncées que d'habitude, de couleur orangée, brun clair.

L'examen physique de cet enfant montre une langue saburrale.

Une hépatonégalie importante, débordant à la percussion de quatre travers de doigts les fausses côtes, la palpation trouve un foie légèrement sensible, mobile avec la respiration, de consistance normale.

La splénomégalie elle aussi est nette.

Les aires ganglionnaires sont libres, il n'y a ni angine ni rhinopharyngite.

Les articulations sont d'aspect normal, indolores.

Le coeur ne montre qu'une tachycardie en rapport avec sa fièvre à 38°.

L'auscultation pulmonaire est absolument normale. La cuti est négative.

Les examens de laboratoire sont alors pratiqués.

Une première série d'examens est faite le 10 avril 1959

Numération globulaire :

- G.R. 3.800.000
- G.B. 8.800
- T.H. 88%
- V.G. 1,02

Formule leucocytaire :

- Poly N 35%
- E 8%
- B 0%
- lympho(
- monon (47%
- monoc (

Le bilan hépatique :

- test de Mac Lagan : 65 unités Vernes
- bilirubinémie : 9mg pour mille
(Hyjmans Van Den Berg)
- cholestérol total : 4,15 g/l
- sels et pigments biliaires : présence +

Electrophorèse sur papier :

		Normal
- albumines	36%	54%
- globulines	alpha ₁ 6,5%	6%
	alpha ₂ 10,5%	7%
	beta 13,5%	13%
	gamma 33,5%	20%

Une deuxième série d'examens est faite le 22 avril 1959.

- La réaction de Mac Lagan est à 50 unités Vernes
- les sels et pigments biliaires sont absents.
- l'urobiline : présence +
- Epreuve de galactosurie provoquée : absence de glycosurie à jeun.

Heure des émissions	Taux des concentrations	Volume des émissions	Quantité absolue de galactose éliminé.
8 à 10 h	43,3g°/°°	0,055	2,22 g
10 à 12 h	18,3 "	0,110	2,01 g
12 à 18 h	absence	0,315	0
18 à 8 h	"	0,365	0

Volume total des urines.....0,845

Quantité totale de galactose éliminé..... 4,33

Concentration moyenne de galactose dans les urines de 24 h
5,12 g°/°°.

EVOLUTION

La courbe thermique persiste oscillant entre 38° et 37° pendant 10 jours.

La splénomégalie régresse en 8 jours? Seule l'hépatomégalie persiste, ayant cependant régressé d'un travers de doigts.

L'enfant sort de l'hôpital le 25 avril guéri de ses troubles hépato-digestifs. Il est revu un mois après, le volume du foie est revenu à la normale.

L'enfant depuis sa sortie de l'hôpital a bon appétit et n'a eu aucun trouble de selles.

La recherche épidémiologique est faite. De nombreux cas d'hépatites virales ictériques sont signalés parmi les enfants du foyer Robert Carpentier.

COMMENTAIRES :

Chez cet enfant qui n'a à aucun moment présenté d'ictère, dont la bilirubinémie était normale à 9 mg°/°° le diagnostic d'hépatite virale anictérique peut être posé par :

- Le contexte épidémiologique
- Les troubles dyspeptiques
- L'hépatomégalie
- Les troubles biologiques : la lymphocytose avec eosinophilie, les perturbations électrophorétiques.

Mais c'est surtout l'élévation stratosphérique à 65 unités Vernes du Mac Lagan qui est à mettre en évidence.

Cette constatation rejoignant celle de C.PEDOYA (dans son article de la Semaine des Hôpitaux n°68-69 26-30 juil.57) qui considère "le thynol turbidity test" comme l'un des plus simples et aussi l'une des plus caractéristiques des hépatites virales, car habituellement la moins influencée par les causes extra-hépatiques.

O B S E R V A T I O N S A M E R I C A I N E S

OBSERVATIONS AMERICAINES

(de CAPPS, BENNETT, MELLIS, ETTINGER, DRAKE, et STOKES publiées dans : American Journal of diseases of children . Juin 1955).

Observation 1 (R.S)

Cette observation est présentée pour contrôler qu'en dehors d'hépatite et malgré des épisodes d'infections intercurrentes, les tests hépatitiques de série restent normaux. Le foie dont le volume a varié légèrement n'a jamais été anormal.

Il s'agit d'un garçon de race blanche, né en décembre 1947, admis à l'hôpital le 20 janvier 1948, donc à l'âge de 5 semaines. Il en est sorti le 18 octobre 1950.

Durant cette période d'observation il se portait bien à l'exception de deux épisodes fébriles :

Le premier dû à une rhynopharyngite avec otite moyenne a été traité par la pénicilline qui a entraîné sa guérison en trois jours. La fièvre variait de 101 à 103 F. Les tests hépatiques pratiqués étaient normaux.

Le second épisode fébrile avec température à 103 F était causé par une otite moyenne suppurée survenue le 19 mars 1950; là encore la pénicilline l'a guéri. Les tests hépatiques étaient toujours normaux.

Observation 2 (R.C)

C'est un garçon de race blanche né le 31 octobre 1947 admis une première fois à l'âge de un mois, il en est sorti 5 mois après.

Durant cette admission il a eu une poussée d'amygdalite aiguë et a reçu trois doses de D.T.C. mais par ailleurs il se portait bien. La seconde admission a été le 27 octobre 1949 à l'âge de 2 ans. Il a été bien jusqu'au 18 novembre lorsqu'il a présenté de la diarrhée, de l'anorexie, un léger météorisme abdominal avec somnolence et fièvre. La température a atteint 103 F. le 24 novembre, la leucocytose était à 16.000 le 30 novembre.

On a posé le diagnostic clinique d'amygdalite folliculaire aiguë et l'enfant a été traité par des sulfamides : pénicilline et strptomycine. Le 23 novembre une dose de D.T.C a été administrée. L'état de santé de l'enfant n'est pas revenu tout à fait à la normale après cet épisode. L'anorexie, la lassitude ont continué avec état sub ébrile et une légère exacerbation vers la fin décembre.

Le 25 janvier 1950 l'anorexie, la lassitude augmentent en même temps qu'une constipation s'y associe. Le 27 janvier la température atteint 104,4 F et se maintient ainsi pendant 6 jours. Le diagnostic d'amygdalite est de nouveau posé, et le traitement par la pénicilline pendant 3 jours à partir du 31 janvier institué.

Le 4 février, 3 jours après la chute de la fièvre, la lassitude et l'anorexie deviennent très marquées; les selles sont devenues liquides et décolorées pendant trois jours.

Le 6 février apparaissent un ictère et des urines foncées, la lassitude devient plus importante et la distention abdominale marquée. Le foie débord de quatre travers de doigts le rebord costal alors qu'auparavant il était à peine palpable.

L'ictère et les urines foncées ont duré six jours et le météorisme 9 jours. Les symptômes ont disparu complètement le premier mars mais le foie n'est revenu à la normale qu'à la fin du mois de mars.

L'enfant est resté à l'hôpital jusqu'au 15 décembre 1950 et a été cliniquement guéri. Il a eu deux épisodes fébriles avec température atteignant 104 F le 24 mars et le 14 avril. Le diagnostic d'amygdalite et de pharyngite a été posé dans les deux cas qui ont été traité par la pénicilline.

Conclusion : on peut penser que l'enfant a fait une première atteinte hépatique non ictérique avec rechute ictérogène.

Les tests hépatiques faits au début de février ont montré :

- une bilirubinémie à 25 mg/l
- un test au thymol à 12 unités
- des phosphatases alcalines à 40 unités.

Observation 3 (J.Scz)

Un garçon de race blanche né le 30 janvier 1949 est admis le 28 mai 1950 à l'âge de 10 mois et sorti le 11 octobre 1951. En juin 1950 il a eu un rhume de cerveau et les 17 et 18 septembre 1950 une pharyngite aiguë avec température à 100 F traités par la pénicilline.

Le 25 octobre, le 22 novembre et le 13 décembre 1950 il a reçu du D.T.C. Il a également reçu des gamma globulines à la dose de 0,06 cm³ par livre le 28 mai et le 27 juillet 1950. Il a été bien portant jusqu'au 1er décembre 1950 où il a commencé un fébricule qui a duré 15 jours, le 3 décembre les selles se décolorèrent elles deviennent molles et fréquentes le 14 décembre.

Ces symptômes ont duré jusqu'à la fin février. De la lassitude s'est manifesté du 1er décembre jusqu'en avril.

Les tests hépatiques faits de décembre à février ont montré :

- réaction à la céphaline cholestérol à +++
- réaction au thymol très perturbée.

Le 25 janvier 1951 il a présenté une fièvre non expliquée de 103,6 F et a reçu de la pénicilline. Le 24 février le diagnostic d'infection des voies respiratoires supérieures est posé. Cet état a duré 4 jours avec température à 105 F.

Les tests de laboratoire ont cessé d'être perturbés et le bilan hépatique n'est revenu à la normale qu'au bout du cinquième mois.

Observation 4 (J.S)

Un garçon de race blanche né en octobre 1949, est admis le 26 février 1951 à l'âge de 16 mois, il est sorti le 1er avril 1952. Il était bien portant jusqu'au 9 mars 1951. Mais 12 jours après l'admission il a présenté un fébricule ayant duré 12 jours avec température maximale de 102 F. On lui administre de la pénicilline pendant 3 jours. Le 21 mars on pose le diagnostic d'infection des voies respiratoires supérieures. Cependant l'enfant présente une diarrhée qui a continué pendant 3 semaines.

Les selles se décolorent le 30 mars et restent ainsi, de façon intermittente, pendant 4 mois. Tout traitement est resté sans résultat pendant deux mois.

On n'a jamais trouvé d'hépatomégalie. Le 12 et le 13 avril il présente une conjonctivite aiguë avec fièvre à 102 F. On note la survenue d'un météorisme abdominal le 18 mars, des vomissements apparaissent le 29 avril et le 1er mai associé à une légère fièvre.

La guérison clinique est réelle en juin.

Pendant les mois de mars, avril, mai les réactions au sulfate d'amonium, le thymol turbidity, le thymol flocculation ont été très perturbés. La réaction à la céphaline cholestérol était à ++++.

Le 14 mars, le 11 avril et le 9 mai il a reçu du D.T.C.

Le 23 août un test cutané pour hépatite infectieuse s'est avéré négatif. La bilirubinémie a toujours été normale.

Conclusion :

C'est une observation typique d'hépatite aiguë anictérique. Les tests ont été positifs pendant 3 mois approximativement. Le début supposé a été le 9 mars après une incubation de 12 jours. On notera que pendant les périodes d'infection intercurrente les tests biologiques n'ont subi que très peu de variations.

Observation 5 (G.A)

C'est une fille de race blanche née en avril 1947 admise le 18 avril 1949 et sortie le 13 décembre 1950. Elle a été bien jusqu'au 21 août 1949. A ce moment elle a présenté des selles molles et fréquentes. Le 24 août est apparue une petite fièvre associée à de l'anorexie de l'asthénie et un météorisme abdominal.

Le 31 août le foie débordait du rebord costal de 4 travers de doigts. Les tests de fonctionnement hépatique ont été faits le 1er septembre. Le sulfate amonium turbidity, le thymol turbidity, les phosphatases alcalines se sont montrés très élevés (entre 3 et 4 unités pour les 2 premiers).

Ces symptômes assez marqués ont persisté jusqu'en décembre 1949 et après de façon intermittente jusqu'à la sortie en décembre 1950.

Le volume hépatique a diminué de deux travers de doigts le 1er novembre et ne s'est pas modifié ensuite. Une sévère diarrhée intercurrente avec température à 104 F est survenue le 18 novembre 1949 et le 16 avril 1950. Il n'a pas été donné de D.T.C. après juillet 1949.

Une préparation obtenue à partir des selles a été administrée oralement le 27 janvier à des volontaires adultes et a donné lieu à une hépatite infectieuse avec ictère après une courte période d'incubation.

Un test cutané effectué en avril 1950 est resté négatif.

La bilirubinémie a été constamment normale.

Commentaire : c'est un exemple d'évolution chronique. Le début s'est manifesté le 21 août 1949 et les tests ont été continuellement anormaux pendant une période de 9 mois c'est à dire jusqu'en juin 1950.

Des virus ont été trouvés dans les selles 5 mois après le début.

Il est à noter que le test cutané était négatif en avril 1950 ce qui suggère l'absence d'immunité.

Observation 6 (M.C)

C'est une fille d'origine orientale née le 25 janvier 1949 admise à la naissance et sortie le 30 décembre 1952.

A l'exception d'un épisode diarrhéique sévère en février 1949 elle a été apparemment bien jusqu'au 5 décembre 1949. A ce moment elle a présenté une fièvre inexplicquée atteignant 100,5 F et qui a duré 8 jours. Le 12 décembre on note un amaigrissement et le 18 décembre de la lassitude, de l'anorexie et des selles molles, fréquentes et claires.

A partir de ce moment jusqu'en juillet 1951 elle n'a pas semblé être en bonne santé, présentant un état subfébrile intermittent et de la diarrhée associée à de l'anorexie et de l'irritabilité.

La croissance pondérale n'a été que sporadique. Le foie qui n'était pas palpable en décembre 1949 a été trouvé augmenté de 3 travers de doigts en janvier 1950. L'hyperbilirubinémie est absente après juillet 1951, il y a eu graduellement une amélioration clinique bien que les tests n'aient pas été tout à fait normaux au moment de la sortie.

Malheureusement il n'a pas été possible de suivre ce cas ultérieurement.

Les tests hépatiques déjà cités dans les précédentes observations sont restés perturbés pendant 15 mois. Elle n'a pas reçu de D.T.M. après août 1949. Elle a été vaccinée contre la varicelle le 13 juin 1950 avec réaction primaire. Le 22 janvier, du 1er au 8 mars le 4 avril, les 23 et 24 juillet et du 1er au 15 octobre 1950 ont apparu des épisodes fébriles avec température variant de 101 à 104 F. Ceux-ci ont été étiquetés : infection respiratoire intercurrente.

Un épisode similaire est survenu le 1er janvier 1951. Un test cutané pour hépatite infectieuse a été fait en avril 1950. Il a été négatif alors qu'un nouveau test en avril 1951 était positif. Une préparation de ses selles obtenus le 19 mai 1951 a été administrée oralement à des volontaires adultes et a donné lieu à l'apparition d'une hépatite avec ictère après une courte période d'incubation.

Commentaire : Cette observation d'hépatite infectieuse chronique est intéressante par ce que le virus a été retrouvé dans ses selles 15 mois après l'invasion. Celle-ci est apparue le 5 décembre 1949 avec rechute ou exacerbation en mars 1950.

Trois ans plus tard les tests n'étaient pas encore entièrement normaux. Il est d'intérêt primordial que le test cutané ait été négatif 4 mois $\frac{1}{2}$ après l'invasion alors que la répétition de ce test était positive un an après. Ceci suggère que l'immunité absente au début est apparue par la suite. L'amélioration du malade a commencé avec l'apparition de la positivité du second test.

Il est à noter que dans certains cas des fluctuations peuvent apparaître dans le résultat de certains tests. Celles-ci peuvent être attribuées à des affections intercurrentes.

TROISIEME PARTIE

RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE ET BIOLOGIQUE
SUR LES HEPATITES VIRALES ICTERIQUES

RAPPEL EPIDEMIOLOGIQUE SUR L'HEPATITE A VIRUS

L'étude épidémiologique : a été très difficile car la maladie n'est inoculable à aucun animal, en dehors de quelques cas d'inoculation sporadique, et du reste discutables, aux rats et aux oiseaux.

- En pratique sont individualisées aujourd'hui deux maladies génératrices d'hépatite ; la maladie spontanée à virus A et l'hépatite d'inoculation à virus B.

1°) L'hépatite à virus A : a été nettement individualisée par SIEDE et MEDINE en inoculant le suc duodéal d'un malade à un embryon de poulet.

Le virus serait transmissible en série.

- En fait NEEFE et HAVENS admettent aujourd'hui que le virus n'est pas inoculable; la seule expérimentation valable restant l'expérimentation humaine.

- L'inoculation à l'homme par voie orale du virus extrait des selles ou du suc duodéal donne la maladie discrète ou patente dans plus de la moitié des cas. Le virus reste présent dans les selles 15 jours au moins après le début de l'ictère, cependant il peut persister pendant de longs mois; il y a donc des porteurs de germe sains.

- Dans le sang le virus n'est présent que les tous premiers jours et il n'est inoculable alors que par voie parentérale.

- Les urines ne semblent jamais transmettre la maladie.

- L'inoculation naso-pharyngée, contrairement aux données des premières expérimentations ne donne jamais la maladie.

- Ces diverses expérimentations ont permis de connaître les caractéristiques de la maladie.

- L'incubation y est de 15 à 25 jours en moyenne.

- Elle est immunisante sans que l'on sache si cette immunité est définitive.

- Le mode de contamination est variable :

- Dans les grandes épidémies, il se fait sûrement par voie hydrique : dans le Cantal tous les sujets qui buvaient l'eau de certains puits étaient contaminés.

- Les cas sporadiques se transmettent probablement par voie orale et manuelle : ce sont les petites épidémies des mains sales.

- Par contre la transmission aérienne reste très improbable.

2°) L'hépatite à virus B ou hépatite d'inoculation est soupçonnée depuis longtemps. Ce sont EBURIE et MARSCHALL qui, en 1943 pratiquant l'arsinothérapie chez les syphilitiques, ont rapporté à un virus les nombreux cas d'ictères observés chez leurs malades. D'une façon générale cette maladie est transmise par l'injection de sang ou de produits sanguins. Le plasma préparé avec du sang de nombreux donneurs est beaucoup plus dangereux qu'une simple transfusion dont le sang vient d'un seul donneur.

- D'autres produits de fractionnement du plasma peuvent être en cause mais aussi toute injection faite avec du matériel mal stérilisé.

- La voie intraveineuse est la plus dangereuse, mais les voies sous-cutanées ou intramusculaires peuvent aussi transmettre la maladie puisqu'un centième de cm³ suffit à la donner.

- Rappelons qu'en France la maladie est particulièrement fréquente après injection de streptomycine sans que l'on sache pourquoi. C'est par ailleurs une maladie professionnelle, la seule application du sang d'un malade sur une excoriation cutanée suffisant à provoquer la maladie.

- Le virus B est bien différent du virus A car :

- L'incubation y est beaucoup plus longue, de 60 à 150 jours.

- Le mode de contamination est ici exclusivement parentéral.

- La durée de la virémie est extrêmement longue puisqu'elle a duré 3 et 5 ans dans certains cas.

Il n'y a pas d'immunité croisée.

- Enfin les gamma-globulines n'ont une valeur préventive que dans la maladie à virus A.

Rares sont les auteurs qui doutent de cette dualité.

Quoiqu'il en soit seul le virus A est une entité antigénique bien définie.

RAPPEL BIOLOGIQUE.

SYNDROME BIOLOGIQUE

Il ne faut pas accorder de valeur absolue à ces tests, dont les plus fidèles peuvent faire défaut dans 20% des cas. Il faut donc pratiquer le plus grand nombre d'examens si l'on veut obtenir une idée approximative de l'importance des perturbations.

La rétention pigmento-saline est l'un des signes les plus constants. A l'urobilinurie fait suite l'excrétion des autres pigments. La bilirubinémie s'élève au dessus de 20 mg. La cholémie est supérieure à 10mg.

Le syndrome hématologique comprend hypocoagulabilité, anémie légère, leucopénie avec granulopénie, abaissement du taux de prothrombine, l'un des tests les plus fidèles.

Les troubles de l'équilibre hydro-minéral s'extériorisent par des perturbations de la diurèse provoquée (épreuve de Vaquez et Cottet), un ralentissement de l'élimination sodée.

Le métabolisme azoté n'est pas perturbé au niveau de l'urée sanguine qui est normale ou basse.

Le métabolisme lipidique est exploré par la mesure du taux de phosphatases et l'appréciation du rapport cholestérol estérifié/cholestérol total, souvent abaissé.

Le métabolisme glucidique est troublé précocement. Si l'hyperglycémie n'est pas fréquente, les perturbations de l'épreuve de galactosurie provoquées surviennent parmi les premières.

La fonction chromagogue du foie est classiquement explorée par l'épreuve à la B.S.P.

Par contre, il peut exister des modifications profondes de l'équilibre des protides sanguins : inversion du rapport sérine/sérum globuline, hypergammaglobulinémie décelée à l'électrophorèse perturbations des tests de floculation.

Ceux-ci (KUNKEL, HANGER, GROS, MAC-LAGAN, etc.) connaissent actuellement une grande faveur. En fait ces tests basés sur la précipitation des globulines de poids moléculaire variable nécessitent une altération des deux tiers du parenchyme hépatique pour être perturbés.

LES REACTIONS DE FLOCCULATION.

Le pouvoir de flocculer que possèdent certains sérums en présence de divers réactifs (sels de métaux lourds, thymol) dépend d'un déséquilibre entre plusieurs constituants protidiques.

Les fractions protidiques intervenant dans les réactions de floculation ne sont pas les mêmes que celles individualisées par l'électrophorèse, elles débordent sur plusieurs d'entre elles.

Réactions de flocculation	Résultats normaux	Résultats pathologiques
REACTION DE GROS très sensible de la petite insuffisance hépatique reflet de l'albuminémie (positive aussi dans les néphroses, les amyloses, les dénutritions.)	sup 2,5cc	inf 2cc
REACTION DE MAC-LAGAN ou thymol test peu sensible, c'est le test des hépatites	inf 10 u.V	50 à 200 u.V.
REACTION DE HANGER très sensible	+ R.négative ++ R douteuse	+++R.positive ++++ R. fortement positive
REACTION DE WUNDERLY la moins spécifique car positive en présence de l'hyperglobulinémie alpha, témoin habituel d'infection	-	+ R.positive ++ (R.fortement +++ (positive
REACTION DE KUNKEL (au phénol (au zinc comparable à MAC-LAGAN mais ne détecte que les gamma-globulines qui n'apparaissent qu'au quatorzième jour.	0g,30 inf à 8-13 un.	sup à 0g,50 sup à 13 un.

L'ELECTROPHORESE

Sur papier, moyen d'étude commode des différentes fractions protéiques a pris une place importante en médecine courante.

Le rôle du foie dans la synthèse des albumines et des globulines explique le retentissement des affections hépatiques sur les tracés électrophorétiques.

Cependant, les perturbations du protéinogramme mettent quelque temps à apparaître, ce qui restreint la valeur diagnostique de la méthode et oblige toujours à comparer ses résultats aux autres tests d'exploration hépatique : dans l'hépatite virale aux tests de floculation.

Les atteintes cellulaires hépatiques de l'hépatite virale entraînent les modifications du protéinogramme suivantes /

- Baisse importante de l'albumine d'où diminution de la protéinémie totale.
- Augmentation des gamma-globulines
- Augmentation discrète et inconstante des beta globulines et des alpha globulines (diminution des alpha₁ lipoprotéines et augmentation des beta lipoprotéines)†

PONCTION-BIOPSIE DU FOIE

Celle-ci ne présente aucun danger pourvu qu'un traitement préalable de 2 à 3 jours, avec la vitamine K ait été pratiqué. Cet examen n'est pas tellement important pour affirmer l'hépatite, dont les lésions sont maintenant bien connues : capillarité avec tuméfaction des cellules pariétales, exsudation séreuse, stades divers de dégénérescence du cytoplasme, disparition de la topographie trabéculaire, formation de thrombus biliaires.

La ponction biopsie vise à objectiver donc à prévenir l'évolution vers la cirrhose (apparition de bandes de sclérose à prédominance centro-lobulaire) ou vers l'ictère grave (lésions d'atrophie rouge ou d'atrophie jaune).

C I N Q U I E M E P A R T I E

D E D U C T I O N S C L I N I Q U E S P R A T I Q U E S

LES HEPATITES VIRALES ANICTERIQUES

FAITS EXPERIMENTAUX.-

Le fait que l'homme est le seul animal connu chez qui l'hépatite épidémique du type A, ou à virus IH, détermine une maladie reconnaissable, n'a pas rendu facile l'étude expérimentale de cette affection. Cependant, les auteurs qui ont procédé chez des volontaires humains à des contaminations expérimentales ont obtenu à côté d'ictères infectieux, des hépatites non ictériques. Divers procédés ont pu être employés à la suite des travaux initiaux de HAVENS (1942) : absorption d'urine ou de liquide duodénal de malades, ingestion d'extraits de matière fécale ou de sérum sanguin, introduction nasale de sécrétions rhyno-pharyngées de sujets atteints.

Il en a été de même avec l'inoculation de sang total ou de sérum de malades (contaminés par le virus du sérum homologue (virus SH ou hépatite de type B).

On a même pu faire apparaître les diverses formes des hépatites ictériques ou anictériques, de type A ou B, à partir de contaminations expérimentales dont l'origine remontait à des "porteurs sains ou "porteurs silencieux" des virus incriminés. Cela résulte des expériences de STOKES et Coll. NEEFE et Coll. MURRAY et Coll. Des études de FINDLAY et Mc CALLUM, de J.P.FOX et du service de santé américaine avaient établi la présence du virus ictérogène dans la population. Des travaux anglais sur les mélanges de sérum et américains sur les mélanges de plasma de la Croix Rouge américaine avaient même permis d'évaluer à 2 à 5 pour mille de l'ensemble de la population les porteurs sains de virus B.

Partant de ces données, STOKES, NEEFE, MURRAY et leurs collaborateurs ont identifié des donneurs de sang apparemment sains mais agents contamineurs certains d'ictères infectieux. A partir de ces donneurs ils ont procédé à des inoculations de volontaires. Ils ont obtenu non seulement l'apparition d'hépatites ictérogènes mais aussi des formes anictériques.

Ainsi NEEFE inoculant 6 groupes de 10 volontaires, a pu déterminer l'apparition de 17 ictères et de 4 hépatites, anictériques probables, reconnues d'après la perturbation isolée des épreuves fonctionnelles. STOKES inoculant 8 volontaires à partir de deux donneurs détermine un ictère et 5 hépatites anictériques.

De tous ces faits, il résulte qu'expérimentalement, on a pu obtenir l'apparition d'hépatites anictériques à partir d'inoculats provenant non seulement de malades, mais encore de sujets apparemment sains, identifiés comme porteurs de virus de type IH ou SH.

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.-

Les épidémies d'hépatites se développent en toutes saisons mais plus particulièrement au printemps et en automne. Elles intéressent surtout les collectivités : troupes en campagne, écoles, orphelinats, foyers d'enfants. Tous les âges de la vie peuvent être intéressés. Mais les conditions même de contamination entraînent une particulière fréquence de la maladie chez les enfants et les adultes jeunes: l'âge optimum se situant de 11 à 12 ans.

La plupart des auteurs admettent que les différentes causes de dysfonctionnement hépatique antérieur, les intoxications et notamment l'éthylisme constituent des facteurs prédisposants certains. Mais aucune statistique rigoureusement établie ne vient appuyer ces constatations. Il est à noter que deux enfants de nos observations personnelles avaient une lourde hérédité éthylique.

La profession peut jouer un rôle prédisposant. Les professions médicales, les personnels des hôpitaux semblent de ce point de vue particulièrement exposés. DENBER & LEIBOWITZ étudiant une épidémie de 30 cas d'hépatites anictériques comptent 12 employés d'un hôpital parmi leurs malades. Des constatations analogues ont été faites par KUH & WARD, TURNBULL & GREINER, CAPPS & Collaborateurs.

DELIMITATION DU CADRE DE L'HEPATITE ANICTERIQUE.-

Avant d'entreprendre l'étude clinique des hépatites anictériques, il convient de définir ce que délimite cette dénomination.

Elle doit exclure le cas des porteurs sains de virus. Il ne s'agit pas ici d'une maladie; l'hépatite n'existe pas.

Mais dans cette dénomination on doit grouper des manifestations pathologiques, cliniquement identifiables, déterminées par les virus des hépatites infectieuses de type IH ou SH, en l'absence d'ictère.

Encore convient-il de préciser ce que l'on entend par absence d'ictère : il est certain qu'un subictère conjonctival léger, en l'absence de toute autre manifestation ictérique, cutanée, muqueuse n'est pas incompatible avec le terme "anictérique". Le taux maximum de la bilirubinémie totale ne doit pas dépasser 20 mg pour mille, selon la méthode de HYJMANS VAN DER BERG. C'est le chiffre généralement admis, adopté notamment par HEEPE à la suite de JENDRASSIK-GROF et par DENBER et LEIBOWITZ.

De même il convient d'éliminer du cadre des hépatites anictériques, la période préictérique des hépatites à virus à forme ictérique. On sait que, dans ces dernières, existe une phase initiale dans l'ictère n'étant pas encore survenu, la bilirubinémie reste basse et dans laquelle le tubage duodénal ne ramène pas de bile, du fait d'une sorte d'inhibition fonctionnelle de l'hépatocyte. Mais cette phase est transitoire, de courte durée, et ne saurait être scindée en une forme autonome de maladie.

Cependant cette différenciation entre phase préictérique des hépatites ictérigènes et formes anictériques est parfois difficile à établir. Récemment DANY, de Vichy a publié le cas de 5 malades chez lesquels la phase préictérique avait été particulièrement longue et qui avaient présenté un syndrome hépatitique persistant avant l'apparition d'ictère. Entre le début du syndrome infectieux et le début de la coloration des téguments, les temps écoulés étaient respectivement de 22, 27, 30, et 35 jours. Pendant toute cette période, le diagnostic d'hépatite à forme anictérique pourrait être légitimement envisagé.

Les études expérimentales ont permis d'autre part, d'observer des malades chez lesquels des signes cliniques d'hépatites, ou plus simplement des perturbations fonctionnelles hépatiques précédaient pendant de longues périodes, pouvant atteindre plusieurs mois, l'apparition de l'ictère. De même dans certains ictères récidivants une phase clinique intermédiaire d'hépatite anictérique peut être observée. Enfin, après une période ictérique peuvent persister pendant longtemps des signes d'hépatite anictérique et dans ce cas, il faut comprendre les malades présentant un syndrome de "chronic active hepatitis" des auteurs américains.

On voit donc combien est mouvante la frontière entre formes ictériques et formes anictériques des hépatites virales. Mais, là n'est pas le problème. Il ne s'agit pas d'opposer l'une à l'autre deux formes d'une même maladie. Il s'agit au contraire de rattacher à cette maladie commune la forme la moins aisément reconnaissable de l'affection. Nous avons affaire non pas à un problème de nosologie mais à un problème de diagnostic.

ASPECTS CLINIQUES

La synthèse des formes cliniques que nous présentons résulte de nombreux travaux que nous avons analysés. Il n'est pas un seul auteur qui ait vu, à lui seul suffisamment d'hépatites anictériques indiscutables pour pouvoir faire une synthèse basée sur la seule expérience. Personnellement, nous avons étudié 5 cas authentiques. Nous ne pouvons tenir compte, par contre, des cas probables. De plus la plupart des auteurs qui ont parlé d'hépatite épidémique anictérique ne présentent pas leurs observations, gênant ainsi l'élaboration d'un travail d'ensemble.

Enfin, bien des auteurs ont décrit des formes cliniques tellement diverses, qu'il est difficile de les suivre et l'on peut se demander si dans ce cadre ne sont pas rentré pour certains des gastrites, des duodénites, des pancréatites, des cholécystites ou même des hépatites toxiques ou des mononucléoses. Les symptômes que nous décrivons sont ceux qui ont été présentés par les différents auteurs comme faisant partie du tableau clinique qu'ils ont constaté. Nous acceptons leurs conclusions en les rapprochant les unes des autres.

La forme clinique habituelle de l'hépatite anictérique est la forme aiguë, quelque soit le virus IH ou SH en cause. La symptomatologie rappelle évidemment celle de l'hépatite ictérigène sans l'ictère, par définition pourrait-on dire. Mais cette absence même de l'ictère place au premier plan un certain nombre de signes que l'on considère comme accessoires dans les formes avec jaunisse.

Le début se fait avec son cortège habituel de signes digestifs neuromusculaires et infectieux sans grande particularité. Signalons l'importance que devraient revêtir ici les signes de la triade de Caroli : arthralgies, urticaire, migraine, lorsqu'on les décèle, mais qui sont en fait exceptionnels.

Généralement le début est du type pseudo-grippal : malaise général, fièvre plus ou moins importante et d'ailleurs variable et inconstante, légers signes catarrhaux des voies aériennes supérieures, vertiges.

Une asthénie intense s'installe alors, signe le plus souvent incriminé par DENBER et LEIBOWITZ (83% des cas).

La note digestive ne se précise généralement qu'après la phase initiale, marquée surtout par l'anorexie (72% DENBER et LEIBOWITZ, REWERTS). Les nausées s'observent chez 50% des malades et sont particulièrement fréquentes et intenses au cours de certaines épidémies. REWERTS insiste sur ce symptôme, en donnant comme exemple le cas de jeunes femmes venues consulter, se croyant enceintes, pour des nausées insupportables. Cet état anorexique et nauséux dure de 8 à 15 jours et s'accompagne d'un important amaigrissement. Le dégoût de l'alimentation prédomine à l'égard des viandes et des graisses.

Des selles diarrhéiques s'observent fréquemment (environ 25% des adultes), surtout chez les enfants (CAPPS et Coll.).

Moins souvent surviennent des ballonnements, des douleurs abdominales diffuses, des vomissements.

Un signe assez particulier est noté par DENBER et LEIBOWITZ chez les fumeurs : le dégoût de fumer qui se retrouverait dans 72% des cas.

A l'examen du malade, l'atteinte hépatique se manifeste dans plus de 80% des cas par une hépatomégalie le plus souvent modérée, le débord hépatique au delà du rebord costal n'excède pas 4 travers de doigt. Le foie est en outre sensible au palper. Mais dans 15% environ des cas l'examen de la région hépatique ne révèle aucune anomalie.

La splénomégalie s'associe environ une fois sur deux à l'hépatomégalie, la rate est souvent sensible à la palpation.

Des adénopathies généralisées ont été signalées, surtout à la phase initiale et dans certaines épidémies (DENBER et Coll), dépassent 50% des cas. En dehors de toute autre cause identifiable on peut se demander si dans ce cas le virus de l'hépatite épidémique était réellement en cause.

L'évolution est généralement favorable et se fait en 2 à 5 semaines, vers la guérison. Mais de nombreuses variantes évolutives modifient ces données habituelles.

L'affection entraîne d'importantes perturbations des épreuves biologiques qui sont d'un appoint appréciable pour le diagnostic.

L'examen des urines ne met guère en évidence qu'une élévation plus ou moins marquée, variable et intermittente de l'urobiline.

Les variations du taux de préobilinogène fécal sont peu caractéristiques, généralement abaissé au début.

La vitesse de sédimentation des hématies est élevée dans la phase initiale, mais en l'absence de fièvre, revient à la normale en une dizaine de jours.

Les variations du taux des leucocytes ne sont pas très significatives. Dans la statistique de 30 cas de DENBER et LEIBOWITZ les taux des leucocytes varient de 5.600 à 15.800. Il en est de même des variations du chiffre des hématies qui peut varier de l'anémie légère à l'hyperglobulie. Mais c'est dans cette statistique que l'auteur mentionne les adénopathies et l'on peut se demander si comme pour ces adénopathies le virus IH est bien responsable de l'hypercytose.

Par contre, la formule blanche est généralement perturbée dans le sens de la lymphomonocytose. Pour REWERTS cette lymphocytose est constante, pour DENBER et LEIBOWITZ elle est très fréquente et le chiffre de cellules mononuclées atteint les chiffres de 64%, 70% dans certaines observations.

Ces cellules mononucléaires sont en outre très souvent altérées et présentent l'aspect de "virocytoses" tels qu'on peut les trouver dans diverses affections virales et en particulier la mononucléose infectieuse, maladie qui pose souvent un problème diagnostique.

L'étude des tests d'immunité (HARA, KASHIWAGI et TSUCHIYA) ne paraît avoir abouti à aucun résultat pratique.

L'examen clinique du sang met en évidence une bilirubinémie, par définition, inférieure à 20 mg.

L'étude du taux des lipides sanguins totaux ou des différentes fractions lipidiques n'a pas fait l'objet d'un nombre d'exams suffisants pour en tirer des conclusions valables.

Pour HEEPE il y aurait toujours une élévation caractéristique du fer sérique. Cette élévation est habituelle dans les formes ictériques, généralement au-dessus de 300.

CAPPS et ses collaborateurs attribuent une grande importance aux modifications du taux des phosphatases alcalines et de la choliestérase qui seraient les premiers tests perturbés. L'abaissement de cette dernière serait constaté dans 91% des cas.

Les tests métaboliques, épreuve de galactosurie provoquée de BAUER et épreuve à l'acide hippurique de QUICK sont toujours perturbés. Les auteurs de langue allemande insistent sur le trouble constant de l'épreuve de BAUER dans le sens hépatitique élimination urinaire élevée de galactose dans les premières heures.

L'électrophorèse des hépatites anictériques n'a pas fait l'objet d'études suffisamment importantes. Il semble que l'on puisse s'attendre ici aux modifications rencontrées habituellement dans les hépatites virales : abaissement des globulines et des X_2 globulines et de l'albumine. Dans un travail paru en 1954 SATOSKAR², LEWIS et GAITONDE ne signalent qu'un abaissement des X_2 globulines et de l'albumine sans modification des globulines, ces modifications étant retrouvées par eux dans les hépatites anictériques aussi bien que dans les ictères viraux. Nous avons relevé pour notre part, dans le cas le plus typique : albumine 42%, globuline X_1 5%, globuline X_2 8%, globuline b 15%, globuline Y 30%.

En fait l'appoint le plus important au diagnostic résulte de l'étude des tests de labilité plasmatique tout comme dans les formes ictériques de la maladie. Ces tests sont en effet très fréquemment perturbés, certains le sont constamment en pratique. En couplant certains d'entre eux on arrive à une très haute probabilité diagnostique : le plus fidèle est le test au thymol de Mac Lagan. Pour CAPIS le thymol opacification est perturbé dans 100% des cas, le thymol clarification dans 97%. Pour DENBER et LEIBOWITZ dans 100% le thymol opacification varie de 5 à 21 unités KINGSBURY (normal = 0 à 4 unités). Ce test est le dernier à se normaliser. Dans les 3 cas, nous avons observé que le Mac Lagan était hautement perturbé.

Le test à la céphaline cholestérol de HANGER est anormal pour ces mêmes auteurs dans 78% des cas respectivement.

Comme l'a souligné CAROLI dans les hépatites à forme ictérique le couplage de ces deux tests d'usage courant est susceptible d'apporter une quasi certitude diagnostique.

L'élévation du test de KUNKEL au sulfate de zinc au dessus de 40 unités Vernes et l'abaissement du test de GROS au liquide de HAYES sont en général parallèles à l'évolution des tests cités ci-dessus.

Les troubles de la coagulation sanguine ne se constatent guère au cours des hépatites anictériques et n'ont pas fait l'objet d'études détaillées. On sait cependant qu'au cours des formes bénignes des hépatites ictériques, un défaut des facteurs de coagulation peut s'observer portant sur la prothrombine et la procouvertine mais non sur la proaccélérine (ALAGILLE, H. RTMANN et FAUVERT). L'étude du taux de prothrombine et du test de l'héparine présentent pourtant un intérêt pratique lorsqu'on désire confirmer le diagnostic pour la parascopie ou ponction biopsie du foie.

La laparoscopie, pourtant susceptible d'apporter des renseignements utiles, ne semble pas avoir été pratiquée dans les manifestations anictériques des hépatites.

Par contre la ponction biopsie du foie a été utilisée. L'anatomopathologie après des hépatites a fait l'objet d'un travail de BENAÏET, SCHIER et FONTANGES. Dans ce travail qui concerne en particulier deux cas d'hépatites anictériques, les auteurs soulignent qu'il n'existe aucune différence d'aspect entre cette dernière forme et la forme ictérique classique. Ce fait avait été mis en évidence par JANBON et BERTINAND à propos des ictères de la streptomycinothérapie. MALLORY avait déjà comparé l'aspect histologique des différents types d'hépatites. Nous ne pouvons donc que renvoyer aux travaux sur l'aspect histopathologique bien connu des hépatites virales classiques.

FORMES CLINIQUES.-

Les hépatites anictériques présentent une variété assez grande de formes cliniques. Nous les grouperons en :

- formes selon la gravité,
- formes selon la durée,
- formes symptomatiques.

I - La gravité des hépatites anictériques est extrêmement variable elle peut aller de la latence la plus complète, clinique et biologique des porteurs sains de virus, à l'hépatite "d'ictère grave" sans ictère, telle que HAWKINS en a décrit et vérifié anatomiquement une observation.

Entre ces deux extrêmes on peut aisément imaginer toutes les variantes possibles, subaigues ou légères, intenses ou à la limite inférieure de l'investigation clinique.

Personnellement à côté des deux formes ambumatoires, nous avons observé chez un enfant une forme hépatosplénomégaly grave et prolongée.

II- Les formes évolutives sont elles aussi nombreuses : de la forme abortive évoluant en quelques jours, et d'ailleurs généralement méconnue, aux formes de longue durée, tous les intermédiaires peuvent s'observer. Des durées de 3 à 4 mois sont courantes. Un malade de DENBER n'avait pas acquis sa guérison au bout de 9 mois.

Chez un malade de STOKES, l'hépatomégaly mit six mois à disparaître mais les tests hépatiques restèrent nettement perturbés pendant 18 mois. Un deuxième malade de cet auteur dont la maladie avait commencé en décembre 1949 vit ses tests revenir à la normale en avril 1950, mais avec des anomalies récidivantes jusqu'à septembre 1951.

Ces deux hépatites anictériques contaminèrent à l'occasion de transfusions, leurs receveurs respectivement après 5 mois et 15 mois. Il s'agissait de virus du type IH.

Chez les enfants de moins de 3 ans, CAPPS signale des durées variant de 4 semaines à 12 mois avec une persistance de l'affection dans 19% des cas après 6 mois. Comparée à la durée de la maladie chez des adultes au cours de la même épidémie, la forme infantile paraît de plus longue évolution.

Cette évolution peut se faire d'une seule tenue ou présenter des épisodes successifs : les phases les plus actives de la maladie sont alors séparées par des périodes de silence clinique et biologique complètes avec rechutes successives. Mais l'on peut voir aussi ces périodes intermédiaires se limiter à une rémission relative clinique ou biologique.

Ces formes récidivantes ou à rechutes sont signalées par la généralité des auteurs. Elles paraissent correspondre au faible pouvoir immunisant de ces formes anictériques chez de nombreux sujets. Le fait est largement confirmé par les études expérimentales des auteurs américains.

III - LES FORMES SYMPTOMATIQUES résultent de la particulière prédominance ou de l'absence de l'un ou plusieurs des signes majeurs : signalons l'absence de manifestations cliniques hépatiques : absence d'hépatomégalie ou d'hépatalgie. On conçoit avec quelle réserve doit être, dans ce cas accepté le diagnostic.

- les formes anorexiques (FINKS et BLUMBERG) nauséuses ou avec vomissements.

- surtout les formes nerveuses avec une asthénie intense ("je me promène constamment avec un poids sur les épaules" DENBER) et retentissement psychique : psychasthénie, dépression psychique qui font facilement considérer ces malades à symptomatologie physique réduite comme des psychopates. Mais, dans ce cas, s'il n'existe pas d'hépatomégalie, peut-on parler d'hépatite ? et s'il s'agit bien d'un virus hépatitique, ne s'agit-il pas simplement de sa fixation élective sur le système nerveux ?

Très souvent enfin, la latence sera à peu près absolue et en milieu d'épidémie, chez des sujets contacts on pourra se trouver en présence de formes à symptomatologie purement biologique avec altération marquée des tests de labilité plasmatique, formes qui constituent la transition avec les "porteurs sains".

- Bornons nous à signaler que l'étiologie ne paraît jouer aucun rôle décelable dans les aspects cliniques de l'affection, mais qu'il faut faire quelques réserves sur l'étiologie de ces formes particulières et que dans ce cadre s'inscrivent probablement des erreurs de diagnostic.

Le diagnostic est toujours difficile. C'est généralement celui d'une affection fébrile, asthénisante et anorexisante avec manifestations pathologiques de l'hypocondre droit.

Dans toutes nos observations le fil conducteur a été l'hépatomégalie et dans deux cas l'hépatosplénomégalie.

Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les différentes infections virales et plus spécialement avec la mononucléose infectieuse. Cette dernière paraît présenter une symptomatologie clinique voisine, peut être éventuellement ictérogène et ainsi troubler le contexte épidémiologique. Elle entraîne des modifications de l'hémogramme souvent retrouvées dans les hépatites anictériques. La ponction biopsie du foie, elle même peut prêter au doute.

Le diagnostic se fera sur l'allure différente des épidémies, l'aspect clinique, la réaction de Paul BUNNEL DAVIDSON.

L'histopathologie apportera des éléments diagnostiques : importance plus grande des lésions parenchymateuses de l'hépatite anictérique, en particulier foyer de nécrose cellulaire à localisation élective centro-lobulaire qui ne se voient pas dans la mononucléose. Mais les différences s'estompent lorsqu'on s'éloigne du début de l'affection. (BENZAËT, SOHIER et FONTANGES)?

La grippe, les formes non paralytiques de la poliomyélite peuvent être mises en cause.

Les signes digestifs orienteront vers les hypothèses de cholecystite, de gastrite, de duodénite. Mais dans ces derniers cas, il s'agit moins d'un diagnostic étiologique que d'un diagnostic anatomique. On sait en effet que les lésions gastro-duodénitiques sont fréquentes au cours des infections à virus ictérogènes (PAVEL)

Dans notre observation principale l'origine Nord Africaine de l'enfant a fait soulever bien d'autres hypothèses et notamment la notion d'une hémoglobinose éventuelle ou d'un paludisme que les examens biologiques seuls nous ont permis d'écarter.

Nous avons déjà évoqué la possibilité d'erreur engendrée par les formes à retentissements nerveux ou psychiques : psychonévroses, psychasténies, syndrome dépressif psychique. Mais pour pouvoir rattacher tant de manifestations symptomatiques à l'infection virale hépatitique, faut-il encore que le diagnostic positif soit rigoureux. Le diagnostic positif est essentiellement basé sur la notion épidémiologique. L'important en période épidémique est de penser à l'hépatite anictérique et de dépister les atteintes les moins évidentes.

Parmi les signes fonctionnels ou généraux, l'anorexie, les nausées, les douleurs de l'hypocondre droit, l'asthénie intense seront particulièrement évocateurs.

L'hépatomégalie douloureuse, accessoirement la splénomégalie préciseront la localisation de l'infection.

La lymphomonocytose, la positivité marquée, croissante et persistante des tests de Mac LAGAN et de HANGER seront des arguments de haute qualité.

L'histopathologie dans les formes sévères apportera un dernier argument majeur.

Mais il faut bien reconnaître qu'il n'existe pas de signe clinique pathognomonique, qu'il n'existe pas de signe biologique spécifique pratique. Certes des méthodes nouvelles d'isolement du virus ou de mise en évidence des anticorps correspondants apporteront un jour une solution facile au problème. La méthode des inoculations à l'homme heurte le bon sens. Pour l'instant, on peut, pour affirmer l'hépatite virale anictérique se baser sur les données conjointes cliniques, biologiques et épidémiologiques surtout.

La méconnaissance du diagnostic n'en restera pas moins très probable dans les formes sporadiques.

Le pronostic des hépatites anictériques est généralement considéré comme bénin, plus bénin que celui des formes ictériques.

Il semble qu'il faille en appeler sérieusement de cette prétendue bénignité et se ranger à l'avis de CAPPS pour qui, souvent l'hépatite anictérique de l'adulte est plus grave que l'hépatite ictérique.

Si en effet, les formes habituelles et les formes abortives évoluent le plus souvent assez vite vers une guérison rapidement acquise les formes traînantes, récurrentes ou à rechutes n'en restent pas moins fréquentes.

Mais surtout peuvent se manifester des complications ou des séquelles.

Les complications se présentent essentiellement sous deux formes :

- l'ictère grave : soit précoce (HAWKINS)
: soit tardif après guérison apparente (REWEERTS)

- La cirrhose post-hépatitique : son existence est admise par la plupart des auteurs. Elle peut se déduire en effet aisément de l'identité des virus avec les formes ictériques dont l'évolution cirrhogène est prouvée, de l'identité des lésions histologiques. Le nombre de cas dans lesquels son existence a pu être démontrée avec certitude n'en demeure pas moins assez rare. Cela tient au fait que ces formes anictériques ne sont étudiées que depuis peu et ont été méconnues dans le passé.

Personnellement, nous avons suivi deux cirrhoses mortelles chez des jeunes femmes chez lesquelles toute notion d'érhylisme de spécificité, de tuberculose, d'ictère antérieur, devait être bannie et chez lesquelles l'examen histopathologique a fait conclure au diagnostic de cirrhose métrictérique (type de MOSSE, MAR-CHAND, MALLORY).

Nous sommes convaincus que dans de nombreux cas, même dans les cas où l'alcool a pu faire partiellement mais incomplètement son oeuvre, l'infection hépatitique méconnue a ajouté son rôle.

Outre ce manque de recul dans le temps, il est pratiquement impossible de retrouver chez des cirrhotiques des antécédents hépatitiques anictériques certains. Citons les observations de BECKMANN, WELIN, BRICK, HEEPE. Pour KALK cette évolution cirrhogène serait relativement fréquente.

L'on peut aussi se demander si des cirrhoses non alcooliques observées dans des régions d'endémie hépatitique virale ne reconnaissent pas fréquemment comme origine des infections anictériques virales méconnues.

Nous avons même évoqué à ce sujet la question de KRAWSCHIOKOR qui sévit en Afrique noire et où l'hépatite épidémique est fréquente, mais souvent méconnue. Le Professeur BERGELET nous a dit avoir abordé ce problème sans avoir pu le résoudre. Que la dénutrition ait un rôle n'est point douteux, mais il nous paraît assez difficile d'admettre qu'elle puisse entraîner à elle seule une évolution cirrhogène. Il paraît plus vraisemblable que cette dénutrition n'est que le facteur favorisant, mais non le facteur initial; et le facteur lésionnel initial pourrait bien être une atteinte virale hépatitique du nourrisson.

Mais plus souvent qu'à ces complications graves on aura affaire à des séquelles, surtout dyspeptiques et douloureuses, telles qu'on les trouve dans les hépatites ictérogènes et pour lesquelles le rôle non seulement du foie, mais de la gastroduodénite ou de la pancréatite ont pu être évoquées. Ces notions sont classiques et nous n'y insisterons pas.

Bornons nous à signaler qu'après la disparition de signes aigus de la maladie anictérique persistent chez certain nombre de malades, dans les mois qui suivent, des symptômes dont ils se plaignent : asthénie, anorexie, nausées etc... Ces signes pouvant persister au moment du retour à la normale des tests biologiques ont fait attribuer à une "néphrose hépatitique" (hepatitic neurose) l'origine de ces troubles. C'est pour essayer de clarifier cette question que les auteurs américains ont proposé les termes de "chronic active" et "chronic inactive hepatitis". Les premières (chronic active) sont définies comme les cas avec symptômes relativement sévères mais avec ou sans perturbations biologiques hépatiques évidentes; les secondes (chronic inactive" ne présentent pas

de symptômes évidents, mais ont des tests de laboratoire perturbés. Tout ceci s'insère dans le syndrome posthépatitique chronique.

Il est vraisemblable qu'il convient de rattacher à ce syndrome posthépatitique des hépatites anictériques beaucoup d'adénopathies d'origine indéterminée, classée sous l'étiquette plus ou moins floue d'insuffisance hépatique et entravant lourdement la vitalité des malades.

Un dernier point reste cependant dans l'ombre : pourquoi l'hépatite à virus se manifeste-t-elle parfois sous sa forme anictérique ? Cette question est généralement éludée par les différents auteurs, FRITSCHY & STAUBLE en particulier, mais ceci est difficilement compatible avec l'observation clinique de coexistence entre les différentes formes ictériques et anictériques, voire du passage de l'une à l'autre chez un même malade.

On peut incriminer les variations de virulence d'un même virus non prouvées jusqu'ici, ou la diminution de résistance de l'hôte peu apte à engendrer les anticorps nécessaires. Cette dernière hypothèse cadrerait bien avec la persistance souvent longue, les rechutes et les récidives de la maladie. Elle s'accorderait bien aussi avec les idées de KALK sur l'évolution cirrhogène fréquente des formes anictériques. Elle semble trouver une confirmation dans l'existence des porteurs sains de virus et les travaux expérimentaux de NEEFE, STOKES, MURRAY et leurs collaborateurs.

Mais à notre avis, si la résistance de l'hôte, si son aptitude à engendrer des anticorps peuvent expliquer : prolongations, récidives et rechutes, elles ne peuvent expliquer le pourquoi de l'absence d'ictère.

Tant que nous ne connaissons pas le mécanisme intime de la production de ce dernier dans les hépatites, nous en resterons à des hypothèses gratuites. Cependant, quelle que soit la théorie invoquée (théorie de la sténose cholédocienne, théorie cholostatique par obstruction au niveau de la pièce intermédiaire de Héring, théorie de la rupture de l'ampoule, théorie de la rupture canaliculo-interstitielle, théorie de l'inhibition excrétoire) on peut imaginer que quelle que soit la virulence du virus, quelle que soit la résistance du terrain, quel que soit l'état immunologique du sujet, le virus puisse par sa localisation seule, sur tel ou tel segment, provoquer ou ne pas provoquer les modifications histologiques responsables de l'ictère. Aussi c'est à une conception anatomopathologique que nous ramènerions la pathogénie des hépatites virales anictériques.

Le traitement de l'hépatite virale anictérique est le même que celui des formes ictériques. Nous n'insisterons donc pas sur ce point.

Il convient cependant de souligner quelques éléments particuliers.

Tout d'abord l'autorité du médecin devra s'imposer avec d'autant plus d'énergie que les malades auront tendance à négliger le traitement.

La surveillance de la convalescence ou des suites tardives devra être prolongée au delà de la guérison apparente par des contrôles biologiques répétés, faisant en particulier appel aux tests de Mac LAGAN et de HANGER.

Enfin le rôle d'épidémiologiste du médecin devra s'exercer surtout dans les collectivités, par le dépistage des formes frustes, les mesures d'hygiène prises autour des malades et c'est ici que la prophylaxie par les gamma globulines trouvera sa meilleure indication.

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

- 1°) L'hépatite virale anictérique grouperait si l'on considère la littérature étrangère, de nombreuses manifestations pathologiques; mais qui ne nous paraissent pas toujours correspondre à des critères suffisamment rigoureux pour pouvoir retenir ce diagnostic.
- 2°) Ce diagnostic nécessite en effet un tryptique clinique, biologique et épidémiologique dont les éléments de détail sont maintenant connus.
- 3°) Il est possible que d'autres manifestations cliniques et des perturbations biologiques soient imputables au virus I.H, mais il sera difficile d'en affirmer cette étiologie aussi longtemps que nos moyens d'investigation ne nous permettront pas d'isoler le virus ou de disposer d'un test immunologique spécifique.
- 4°) L'enquête épidémiologique est essentielle à l'élaboration du diagnostic.
- 5°) La connaissance de ces hépatites virales anictériques éclaircira peut-être d'un jour nouveau l'origine de certaines manifestations hépatiques qui en seraient les séquelles, notamment celles de cirrhoses africaines.

VU

Le Président du jury de thèse

VU

Le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris

M. DEPARIS

I. BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris
Président du Conseil de l'Université.

J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

- 1) ALAGILLED. HARTMANN L & FAUVERT : étude analytique du temps de Quick au cours de l'insuffisance hépatique par des dosages différentiels de la prothrombine et de la proaccélérine. Sem.Hop. Paris 30 octobre 1953, 29 n°66 3375-86
- 2) BARKER M.H, CAPPS R.B. & ALLEN F.W. (U.S.A.) hépatite chronique sur le théâtre d'opérations méditerranéen. Un nouveau syndrome clinique. J.AM.Méd.Ass 1945 p 129 653, 659.
- 3) BECKMAN K. Problem der chronischen hepatitis. Deutsch. Med Wehsh.73-1315-318 sept 53
- 4) BENAZETF. SOHIER & FONTANGESR. Apropos d'une épidémie d'hépatite infectieuse Rev. du Corps de Santé Mil. 1954 p 180
- 5) BENNET A M CAPPS R B DRACKE M.E ETTINGER R. MILLS E STOKES J. Endemic infectious hepatitis in an infants orphanage. 11 Epidemic studies in infants and small children. Arch. Int. Med. 90-1-37 54 juillet 52
- 6) BERK.J.E & MALAMUT LL. QUOTED BY NEFFE Jr. : Viral hepatitis problems and progress aun Int Med 31857 Nov 49
- 7) CACHEIRA. Foie : hépatite infectieuse. Encyclopédie M.C.
- 8) CACHIN M. : l'hépatite épidémique et ses séquelles. Sem.Hop Paris 30 sept 1949 25 n° 72 2948-57
- 9) CAHN : les hépatites à virus en pratique courante. concours médical.1954 t 76 p 1987
- 10) CAPPSR.B. BENNET.A.M. MILLS E.H. ETTINGER.R.H. DRAKE M.E. et STOKES J. Infectious hepatitis in infants and small children. Americ Journal diseases of children (Chicago) 1955 t 89 p 701
- 11) CAPPS.R.B. BENETT and STOKES C.S. Endemic epidemiologic studies in student nurses. JAMA. Arch. Int. Med 89. 6 janvier 52
- 12) CAPPS R.B. SBORROW & SCHEIFFREY C.S. : hépatite infectieuse transmise par la seringue. JAMA. 20 Mars 1948 136 n°12
- 13) CAROLI J. les ictères par rétention. Masson ed 1956 Paris
- 14) CLAISSE R. les formes anictériques des hépatites épidémiques Paris Med. Novembre Décembre 1950 supp.119-L20
- 15) CHOURET E.E. Anicteric infectious hepatitis, diag and treatment report of 226 cases Angiology (Baltimore) 9 (4) Août 1958 p 228-232
- 16) CULINAM : Infektiöse hepatitis. Deutsch. Med.Wschr. 1957 t 82 p 237.
- 17) DAMODARAN the liver in infective hepatitis BMJ.1948-1-1079
- 18) DANY H. La période préictérique dans les ictères à virus et les hépatites anictériques. Arch. Med.App.Dig. Septembre 1958 p 1042 t 47 n°9
- 19) DANY : (Vichy) Société de gastroentérologie du Sud-Ouest 26-27 avril 1958.
- 20) DEBRE et LELONG Pédiatrie. Encyclopédie M.C.

- 21) DENBERT I.C.B. & LEIBOWITZ S. Acute anicteric virus hepatitis report of 30 cases. JAMA 149-546-49 7 juin 1952
- 22) DOBROWSKA RICHTER STANCZYK : attempts to isolate the virus of epidemic jaunicice. Med Dossier Microbiolog 1955 p 89-96
- 23) DOGUET. Un diagnostic très souvent méconnu : l'hépatite anictérique. Le Scalpel 106 26 décembre 1953 p 1497-1504
- 24) DRAKE et Coll. Tailure of convalescent y globuline to protect against homologus serum hepatitis. JAMA 1953 p 152 p 690
- 25) DRAKE & MING Y globulin in epidemic hepatitis. JAMA 1953 pl55 p 1302.
- 26) GORDON et Coll. Evolution of the embryonated egg as a hort for the agent infectious hépatitis. J.Lab.Med.1957 t 49 p597
- 27) GRUMMELFARL et BERGNER : Présence du virus dans la maladie de BOTKINE (traduit du russe) chez les convalescents et les bien portants. Journal Microbiologie. Epidemiol. Immunobiolog.1954 p 75
- 28) HARA KASHIWAJI TSYCHIYA : Studies on the causative virus of epidemic hepatitis. Skin test with an antigen prepared from the spleen of mice inoculated with one strum of virus. Proced. Japon Académie 1953 t 29 p 8.390
- 29) HEEPE Fritz. Die anikterischen Verlaufsformen der infektiösen hepatitis. Medizinische Klinik. Nr 17 p 720 (1957)
- 30) KALK et WILDHIRT E. Die prosthepatitische Hyperbilirubinalie Ztsch klin. Med 153 p 354-387 -1955
- 31) KIESWETTER Dt. Die anikterischen Verlaufsformen des infektiösen hepatitis. J of Ml. Soc. N.Jersey p 144-150-55 (4) Au 58
- 32) LAMBRIKANOS & PAPATHRODOROU : A propos d'une épidémie d'hépatité épidémique chez des nourrissons âgés de moins d'un an. Archives françaises de pédiatrie 1955 t 12 p 972
- 33) LEDRU. Revue médicale lyonnaise 1954 p 326
- 34) LENOIR et BENAZET. Hépatite à virus. Revue du Corps de santé militaire t 10 p 440
- 35) MALNORY T.B. The pathology of epidemic hepatitis. Am. Med.Woeh J.A. 1947 134 p 655 663
- 36) MARKOFF N. Formes chroniques de l'hépatite épidémique. Schw. Med. Woeh. 4 février 1950 80 n°5 93
- 37) MELNOTTE. Hépatite à virus. Revue médicale Nancy. 1954 t 79 p 835
- 38) MINCOTTI.G. Le epatiti infective nell'infanzia Giornale maladie infectivi et parasitarie 1954 t 6 p 167
- 39) MURRAY. Viral hepatitis. Bull.N.Y.A.C.Med 1955 t 31 p 431 358
- 40) NEEFE Jr Viral hepatitis problems and progress to 1954 Am.J.Med. 165 710-729 Mai 1954
- 41) NEEFE STOKESJ. & GELLIS S.S. Hépatite par injection de sérum et hépatite épidémique infectieuse (Am.J.Med.Sc nov 1945 210, 561 575)

- 42) NEYROND : l'hépatite épidémique de l'enfant à Genève
Revue médicale de Suisse normande 1954 t 74 p 313
- 43) OLIVIER.I.A. SCUAL.E et Coll. nuevas variedades clinicas de las hepatitis virales anictericas. Rev.esp. de las inf. del ap dig y de la nut. 15 (2) Mars-avril 1956 p 335-357
- 44) PAVEL I. La duodénite de l'ictère catarrhal. P.M.13 Mars 1943 n°10 p 123-124.
- 45) PEQUIGNOT : Ictère catarrhal et ictère infectieux de l'hépatite épidémique. Concours médical 1954 t 76 p 1983
- 46) REWERTS B. Uber die anikterische hepatitis epidemica Dtsch Med. Wschch 17 février 1949 p 229
- 47) SATOSKAR K.S. LEWIS.R.A. GAITONDE B.B. Etudes électrophorétiques des protides sériques dans l'hépatite virale. J.Lab. Clin. Med. 1954 44 n°3 p 349
- 48) SOHIER. Revue médicale lyonnaise 1954 p 326
- 49) SOHIER R. Hépatite infectieuse à virus ; données actuelles. Maroc médical 1954 t 33 p 993
- 50) STINGER : Epidemiology of infectious hepatitis, observations on a school. Americ. Journal publication 1955 t 45 p 759
- 51) STOKES. Le stade porteur de germes dans l'hépatite virale. JAMA 154 p 1059-1065 mars 1954
- 52) THORLING : Abortiv epidemic hepatitis actual Medic. Scandinav 1954 t 148 p 112
- 53) VACHON : Etude clinique dans l'hépatite épidémique. Revue lyonnaise médicale 1954 t 3 p 328
- 54) VANCURA.A. Ictères toxi-alimentaires et ictères épidémiques Revue Foie, mai juin 1947, 6 n°3 129-147
- 55) VULETIN V. Formes anictériques de l'hépatite infectieuse aiguë expérience diagnostique personnelle. Vojno Sanitetski Pregled Septembre 1957 p 511.

